

Mono- und Biscumarinyl-äthen- und Äthan-Derivate

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Meins

aus Hamburg

Berlin 1969



Mono- und Biscumarinyl-äthen- und Äthan-Derivate

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Meins

aus Hamburg

Berlin 1969



Von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Freien Universität Berlin als

Dissertation angenommen am 23.4.1969

Tag der mündlichen Prüfung: 10.7.1969

Tag der Promotion:

29. SEP. 1969

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. W. Broser

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. F. Eiden möchte ich für die großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung	5
2. Problemstellung	6
3. Identifizierung des im Puag Haad enthaltenen Stilbens	8
4. Versuche zur Darstellung von Bis-cumarinyl-äthen-Derivaten	10
5. Darstellung von 4-Methyl-6-formyl-7-methoxy-cumarin	26
6. Darstellung von 4-Methyl-5-methoxy-7-cyanmethyl-cumarin	31
7. Synthese von Bis - cumarinyl - äthen - Derivaten	42
8. Strukturbeweis für das Bis - cumarinyl - äthan 5b	51
9. Synthese von Cumarinyl - äthen - Derivaten	53
10. Experimenteller Teil	61
11. Zusammenfassung	87

Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

1.1. Polyhydroxystilbene sind als Inhaltsstoffe aus dem Kernholz bestimmter Pflanzenfamilien isoliert worden¹⁾. Sie sind meist trans-konfiguriert; die Hydroxylgruppen können frei, methyliert oder glukosidisch gebunden sein²⁾. Die folgende Übersicht gibt die Struktur einiger pflanzlicher Stilbene wieder.

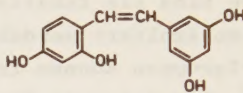
Struktur	isoliert aus
4-Hydroxystilben	<i>Pinus griffithii</i> ³⁾
3.5-Dihydroxystilben	<i>Pinus silvestris</i> ⁴⁾
3.5.4'-Trihydroxystilben	<i>Veratrum grandiflorum</i> ⁵⁾
3.5.2'.4'-Tetrahydroxystilben	<i>Veratrum grandiflorum</i> ⁵⁾
3.5.3'.4'-Tetrahydroxystilben	<i>Vouacapoua macropetala</i> ⁶⁾
3.5.3'.4'.5'-Pentahydroxystilben	<i>Vouacapoua macropetala</i> ⁶⁾

Tabelle 1

1.2. Im Nordosten Thailands, dem Distrikt Ubol, wird ein "Puag Haad" genannter Trockenextrakt als Volksheilmittel gebraucht, der durch wäßrige Extraktion des Stammholzes von *Artocarpus Lakoocha*, Roxb. gewonnen werden kann. Wichtig ist seine Anwendung als Bandwurmmittel und als Heilmittel gegen Geschwüre. Nach thailändischen Angaben ent-

-
- 1) W.Karrer: Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart, 1958, S.138
 - 2) G.Eillek in: L.Zechmeister, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, XXII, S.115 (1964)
 - 3) T.R.Seshadri und V.B.Mahesh, J.sci.ind.Res. (New Delphi), 13E, 835 (1954)
 - 4) H.Erdtmann, Liebigs Ann. Chem. 539, 116 (1939)
 - 5) M.Takaoka, J.chem.Soc. Japan, 60, 1261 (1939)
 - 6) F.E.King, T.J.King, D.H.Godson und L.C.Manning, J.chem.Soc. (London), 1956, 4477

hält Puag Haad als aktives Agens eine polyphenolische Substanz - das 2.4.3.5-Tetrahydroxystilben (1) .

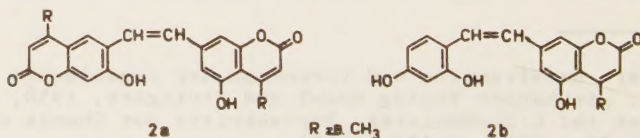


1.3. Synthetische und in der Natur vorkommende Stilbene wirken toxisch. Diese Eigenschaft ist, wie die durchgeführten bakterio-
logischen und toxikologischen Untersuchungen^{4,7,8)} zeigen, für die Resistenz des stilbenhaltigen Stammholzes gegenüber Fäulnis, holz-
zerstörenden Pilzen und Insekten verantwortlich. Das Stilben 1
wurde z.B. als fungizides Prinzip des sehr widerstandsfähigen Osage
Orange Holzes erkannt⁹⁾. Die Wirkung von Polyhydroxystilbenen als
Termitenschutzmittel ist von Wolcott¹⁰⁾ überprüft worden.

2. Problemstellung

2.1. Zunächst sollte die Identität der im Puag Haad enthaltenen
Verbindung mit dem Stilben 1 durch Darstellung von Derivaten so-
wie durch spektroskopische Untersuchungen sichergestellt und die
bisher bekannten Angaben über die Eigenschaften dieses Polyhydroxy-
stilbens überprüft werden.

2.2. Zur weiteren Bearbeitung der Ausgangsverbindung erschien mir
der Einbau der Sauerstofffunktionen des Stilbens 1 in heterocycli-
sche Systeme besonders interessant. Durch Umsetzung mit β -Keto-
carbonsäureestern sollte die Einführung eines oder auch mehrerer
 α -Pyronringe in das Stilbenmolekül möglich sein, z.B.



7) K.O.Frykholm, Nature (London), 155, 454 (1945)

8) E.Rennerfelt, Svensk.bot.Tidskr. 37, 83 (1943)

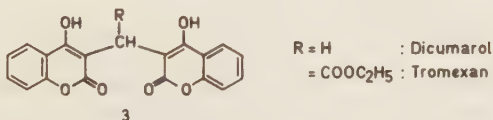
9) R.A.Barnes und N.N.Gerber, J.Amer.chem.Soc. 77, 3259 (1955)

10) G.N.Wolcott, J.econ.Entomol. 46, 374 (1953); C.A.48, 4750 (1954)

Derartige Bis-cumarinyl-äthen-derivate sind bisher noch nicht beschrieben worden. Deshalb sollten Verbindungen des Typs **2a** dargestellt und ihr chemisches Verhalten näher untersucht werden. Als polyfunktionelle Verbindungen mit den Strukturelementen - Phenol, aliphatisches Olefin, ungesättigtes Lacton - könnten sie zahlreichen Reaktionen zugänglich sein. Da sich für das geplante Kondensationsprodukt **2a** mehrere isomere Formulierungen aufstellen lassen - eine ausführliche Diskussion erfolgt auf Seite 12- sollte die genaue Struktur eines Bis-cumarinyl-äthens durch eine unabhängige Totalsynthese sichergestellt werden.

Schließlich sollte die Darstellung einfacher Modellschubstanzen in der Cumarinyl-äthenreihe (Typ **2b**) sowohl die eigentliche Synthese als auch die Interpretation der durch moderne, optische Methoden gewonnenen Ergebnisse unterstützen.

2.3. Die so geplanten Cumarinderivate sind mit therapeutisch wirksamen Verbindungen dieser Substanzklasse verwandt. Cumarinderivate des Typs **3** haben als Antikoagulantien^{11,12)} eine erhebliche pharmazeutische Bedeutung.



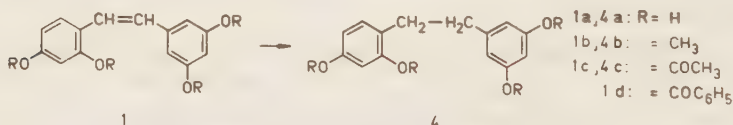
Die in der Therapie zu diesem Zweck gebrauchten Cumarinderivate sind synthetische Abwandlungsprodukte des Bis-[4-hydroxycumarinyl-(3)]-methan¹³⁾ (Dicumarol), z.B. das Äthyl-bis-cumacetat (Tromexan, Geigy).

-
- 11) E.Rerk, W.G.Stoll in: E.Jucker, Fortschritte der Arzneimittel - forschung, **11**, S.226 (1968), Birkhäuser Verlag Basel u. Stuttgart
 - 12) G.Ehrhart und H.Ruschig: Arzneimittel, Bd.1, S.617 (1968) Verlag Chemie, Weinheim
 - 13) K.P.Link und H.A.Campbell, J.biol.Chemistry, 138, 21 (1941)
K.P.Link, M.A.Stahlmann und C.F.Huebner, J.Amer.chem.Soc. 65, 2285 (1943)

3. Identifizierung des im Puag Haad enthaltenen Stilbens

3.1. Nach thailändischen Angaben enthält der Trockenextrakt Puag Haad 2.4.3'.5'-Tetrahydroxystilben (**1a**), das zuerst von Takaoka⁵⁾ beschrieben worden ist. Barnes und Gerber⁹⁾ isolierten es später aus dem Kernholz von *Toxylon pomiferum* und sicherten seine Struktur durch Synthese und Abbaureaktionen, während Mongulsuk u. Mitarb.¹⁴⁾ zahlreiche Derivate von **1a** dargestellt haben.

3.2. Die Reinigung des grau-braunen, amorphen Pulvers Puag Haad ergab in etwa 75 proz. Ausbeute eine dünn-schicht-chromatographisch einheitliche Verbindung. Die positive (braune) Eisen-III-chlorid-Reaktion und das stark reduzierende Verhalten gegenüber wäßriger Permanganat-Lösung wiesen auf den phenolischen und ungesättigten Charakter der Substanz hin. Die katalytische Hydrierung des Stilbens **1a** zum Diphenyläthan **4a** erfolgte bei Raumtemperatur unter Verbrauch von 1 Äquivalent Wasserstoff äußerst rasch¹⁴⁾.



Sowohl vom Stilben **1a** als auch vom Diphenyläthan **4a** wurden die entsprechenden Methoxy-, Acetoxy- bzw. Benzoyloxyderivate hergestellt. Ein Vergleich der ermittelten physikalischen Daten mit den in der Literatur für **1** und **4** angegebenen Werten ergab in allen Punkten Übereinstimmung. Damit war die Identität der im Puag Haad enthaltenen Verbindung sichergestellt: es handelt sich um 2.4.3'.5'-Tetrahydroxystilben (**1a**).

3.3. Dieses Ergebnis wurde durch die spektroskopischen Untersuchungen bestätigt. Charakteristisch im NMR-Spektrum des Stilbens **1b** sind die bei 7.33 bzw. 6.92 ppm als Dubletts mit einer Kopplungskonstante von 16.5 Hz erscheinenden Äthenprotonen, die in Abb.1

¹⁴⁾ S.Mongulsuk, A.Robertson und R.Towers, J.chem.Soc. (London) 1957, 2231

schematisch eingezeichnet sind. Das Multiplett bei 6.30-6.66 ppm repräsentiert fünf aromatische Protonen; das Signal des Protons in 6 - Stellung ist zu tieferem Feld verschoben (Dublett bei 7.46 ppm, $J = 9\text{Hz}$). Die Methylätherprotonen absorbieren bei 3.84 bzw. 3.80 ppm im Verhältnis 3:9.

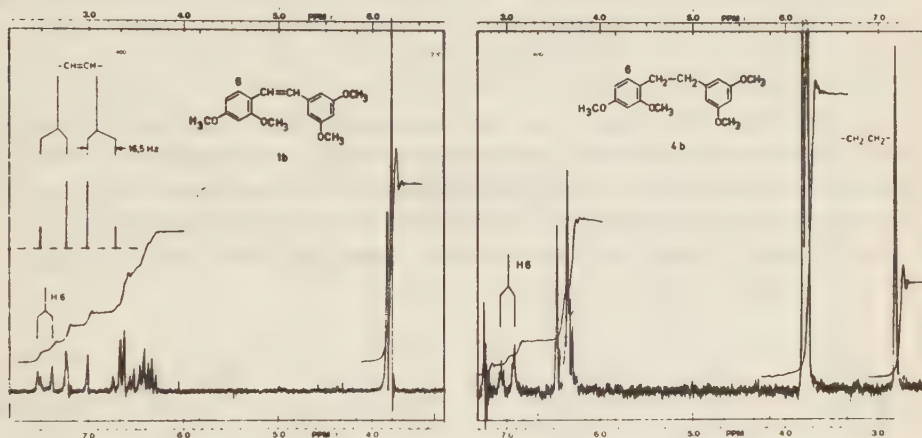


Abb.1: NMR - Spektren von **1b** und **4b** in CDCl_3

Für das Hydrierungsprodukt **4b** werden die vier Äthanprotonen durch das Singulett bei 2.82 ppm angezeigt. Auch in diesem Spektrum ist das Signal des ortho-gekoppelten C-6 Protons (6.99 ppm, $J = 9\text{Hz}$) stark paramagnetisch verschoben. Die übrigen Resonanzen liegen bei 6.2-6.5 ppm (5 aromatische Protonen) und bei 3.8 ppm (12 Methoxylprotonen).

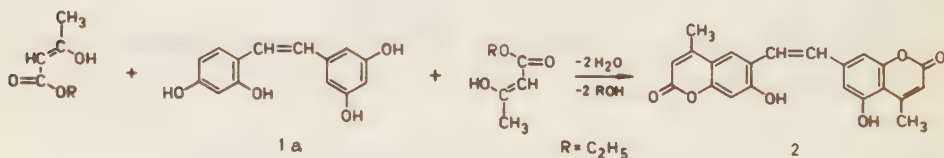
Im UV - Spektrum (Methanol) gibt sich der ungesättigte Charakter des Stilbens **1b** durch die Lage der Maxima bei 326 und 302 nm zu erkennen. Die Hydrierung der olefinischen Brücke zu **4b** bewirkt erwartungsgemäß eine hypsochrome Verschiebung des Maximums auf 280 nm.

Die IR - Spektren von **1b** und **4b** sind nahezu identisch. Im Spektrum des Diphenyläthanderivates fehlt nur die schwache C=C-Valenzschwingungsbande bei 1628/cm.

4. Versuche zur Darstellung von Bis-cumarinyl-äthen-Derivaten

4.1. Nach H.von Pechmann und C.Duisberg^{15,16)} erfolgt die Darstellung von Cumarin-Derivaten^{17,18)} durch Kondensation von Phenolen mit β -Ketocarbonsäureestern. Da die beiden Ausgangskomponenten in weiten Grenzen variiert werden können, sind Cumarine auf präparativ einfachem Wege zugänglich, die Substituenten im Benzolring, im α -Pyronring oder auch in beiden Ringsystemen tragen.

4.2. Bei der Übertragung der v.Pechmann-Reaktion auf das 2.4.3'.5'-Tetrahydroxystilben wurden Bis-cumarinyl-äthene erwartet, z.B. **2**. Zunächst setzte ich **1a** mit 2 Äquivalenten Acetessigsäureäthylester um. Als Kondensationsmittel diente 80 proz. Schwefelsäure. Durch Formulierung **2** wird nur eine der möglichen isomeren Bis-cumarinyl-äthen-Strukturen beschrieben (s.S.12).

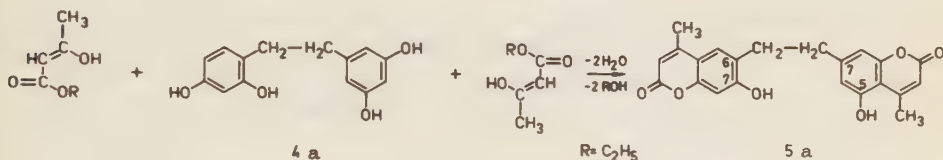


Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes führte zu dunkelbraunen, schmierigen Produkten von harzartiger Konsistenz. Aus diesen konnte in geringer Ausbeute ein gelb-braunes Pulver mit weitem Schmelzbereich isoliert werden. Eine weitere Reinigung durch Umkristallisation und durch Säulenchromatographie gelang nicht. Auch die Veresterung mit Diazomethan ergab keine einheitliche Verbindung. Im IR-Spektrum wird bei $1720/\text{cm}$ eine breite Lactonschwingungsbande gefunden. Die osmometrische Molekulargewichtsbestimmung ergab Werte zwischen 800 und 1300. Dies war ein deutlicher Hinweis dafür, daß die Umsetzung zu **2** nicht im gewünschten Sinne stattgefunden hatte. Die im stark sauren Milieu begünstigte Polymerisationsfähigkeit des Tetra-

- 15) H.von Pechmann, C.Duisberg, Ber.dtsch.chem.Ges. 16, 2119 (1883)
- 16) Zusammenfassung über die v.Pechmann-Duisberg-Synthese siehe: S.Sethna und R.Phadke, Org. Reactions, 7, 1 (1953)
- 17) Darstellung und Eigenschaften von Cumarinen siehe: S.Wawzonek in: R.C.Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol.2, S.173, (1951)
- 18) In der Natur vorkommende Cumarine siehe: F.M.Dean, Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds, Butterworths London, 1963, S.176

hydroxystilbens **1a** ist wahrscheinlich für die Bildung der erhaltenen Reaktionsprodukte verantwortlich. Englische Autoren¹⁹⁾ haben bei ähnlichen Stilbenen diese Neigung zur Polymerisation ebenfalls beobachtet. Es gelang mir nicht, durch Variation der Reaktionsbedingungen (Säurekonzentration, Temperatur, Reaktionszeit, Art und Menge des eingesetzten β -Ketocarbonsäureesters) zu anderen Ergebnissen zu kommen. Demnach ist das Bis-cumarinyl-äthen **2** durch Umsetzung von **1a** mit β -Ketoestern unter den angewandten Bedingungen nicht darstellbar.

4.3. Um die bei der Darstellung von Bis-cumarinyl-äthenen **2** beobachteten Polymerisationsreaktionen auszuschließen, kondensierte ich nun das Tetrahydroxydiphenyläthan **4a** mit 2 Äquivalenten Acetessigester. Dabei sollten Bis-cumarinyl-äthan-Derivate entstehen, z.B. das 1-[4-Methyl-7-hydroxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-hydroxy-cumarinyl-(7)]-äthan (**5a**).



4.3.1. Auch hier ist die Formulierung als **5a** zunächst willkürlich angenommen worden, dafür die dargestellte Verbindung mehrere isomere Strukturen in Betracht gezogen werden müssen. Zu diskutieren sind zwei Fragen:

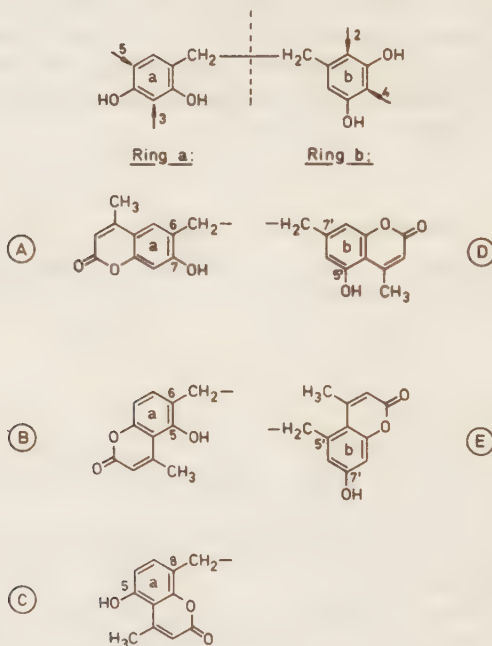
1. Welche der vier phenolischen OH-Gruppen werden in das Cumarin-System eingebaut?
2. An welchen Kohlenstoffatomen der Benzolringe hat die Kondensation mit Acetessigester unter Ausbildung der beiden α -Pyronringe stattgefunden?

Die Ausbildung des Cumarinsystems soll nach einem 1961 von John und Israelstam²⁰⁾ vorgeschlagenem Reaktionsmechanismus (siehe auch^{21,22)}) in zwei Schritten erfolgen:

-
- 19) J.Cunningham, E.Haslam u. R.D.Haworth, J.chem.Soc. 1963, 2875
 20) E.V.O.John und S.S.Israelstam, J.org.Chemistry 26, 240 (1961)
 21) H.Krauch und W.Kunz, Reaktionen der organischen Chemie, Hüthig Verlag Heidelberg, 1966, S.444
 22) S.Z.Ahmad und R.D.Desai, Proc. Indian Acad.Sci. 6A, 6 (1937); C.A. 32, 559 (1938)
 A.Robertson, R.B.Waters und E.T.Jones, J.chem.Soc. (London) 1932, 1681

1. Elektrophiler Angriff des Ketocarbonsäureesters mit seinem β -ständigen Kohlenstoffatom auf Positionen hoher Elektrodichte im Aromaten, also in ortho-Stellung zur Hydroxylgruppe.
2. Ausbildung der Doppelbindung durch Abspaltung von Wasser und Ringschluß zum Cumarin durch Eliminierung von Alkohol zwischen Ester- und Phenolgruppe.

In der folgenden Formelübersicht werden die beiden mit a und b bezeichneten Benzolringe des Tetrahydroxydiphenyläthans getrennt untersucht



Für den Ring a kann die C-Alkylierung in 3- und 5-Stellung stattfinden. Dadurch ergeben sich für das Cumarinringsystem drei Formulierungsmöglichkeiten, die durch A und B (Ringschluß über die OH-Gruppe in 4-Stellung) sowie C (Ringschluß über die OH-Gruppe in 2-Stellung) gekennzeichnet sind. Für den Ring b ist aufgrund des symmetrischen Substitutionsmusters nur die Bildung von zwei isomeren Strukturen D und E möglich. Im ersten Fall erfolgt die Kondensation über das Kohlenstoffatom 4, während bei E der Angriff in para-Stellung zu einer der Hydroxylgruppen, also am Kohlenstoffatom 2 bzw. 6 stattfindet.

Durch Kombination der Einzelstrukturen ergibt sich dann die Gesamtzahl aller isomeren Bis-cumarinyl-äthane, die bei der Umsetzung von 4a mit Acetessigester entstehen können. Sie werden durch die folgenden Paare beschrieben:

A D	A E
B D	B E
C D	C E

Insgesamt lassen sich also 6 isomere Bis-cumarinyl-äthan-Strukturen voraussagen. Sie unterscheiden sich

1. durch den Ort der Verknüpfungsstelle, an dem die beiden Cumarinhälften über die Äthanbrücke verbunden sind
2. durch die Stellung der beiden Hydroxylgruppen

Dies wird durch die folgende Gegenüberstellung verdeutlicht:

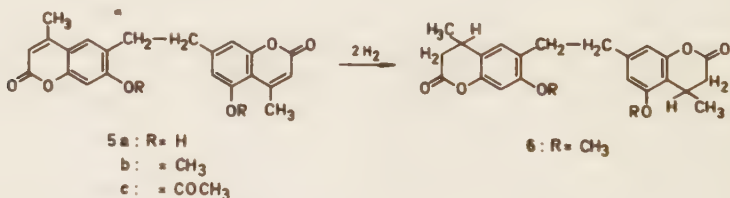
Isomerenstruktur	Verknüpfungsstelle der Äthanbrücke	Stellung der Hydroxylgruppen
A D	6 - 7'	7 und 5'
B D	6 - 7'	5 und 5'
C D	8 - 7'	5 und 5'
A E	6 - 5'	7 und 7'
B E	6 - 5'	5 und 7'
C E	8 - 5'	5 und 7'

Tabelle 2

4.3.2. Bei der Umsetzung von **4 a** mit Acetessigester (s.S.11) wurde eine hoch schmelzende, in fast allen organischen Solventien unlösliche Verbindung erhalten. Ihre leichte Löslichkeit in verdünnter Natronlauge wies auf das Vorliegen freier, phenolischer Hydroxylgruppen hin. Dies wurde durch eine breite OH-Valenzschwingung bei 3160-3240/cm im IR-Spektrum bestätigt. Die Elementaranalyse ließ eine eindeutige Entscheidung, ob das Tetrahydroxydiphenyläthan (**4 a**) mit einem Äquivalent Acetessigester zum Mono-cumarinyl-äthan oder mit zwei Äquivalenten zum Bis-cumarinyl-äthan reagiert hatte, nicht zu. Die Darstellung von Derivaten sollte zur Klärung dieser Frage beitragen.

Mit Diazomethan reagierte das Kondensationsprodukt unter lebhafter Stickstoffentwicklung zum Dimethoxyderivat **5 b**, während durch Erhitzen mit Acetanhydrid das Diacetoxyderivat **5 c** erhalten wurde.

5 b ließ sich außerdem mit Pd/C unter Verbrauch von 2 Äquivalenten Wasserstoff bei 70° zum Bis-dihydro-Derivat **6** hydrieren²³⁾. Da für die Hydrierung eines Cumarinringes 1 Äquivalent Wasserstoff erforderlich ist, spricht der beobachtete Verbrauch für das Vorliegen der Bis-cumarinyl-Verbindung **5 b**.



Die Werte der Molekulargewichtsbestimmung und der Elementaranalyse ergaben für **5 b** bzw. **6** die Summenformeln $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_6$ bzw. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$. Die spektroskopischen Ergebnisse stimmen mit den Bis-cumarinyl-äthan-Strukturen **5 b** bzw. **6** ebenfalls gut überein.

4.3.3. Im Kernresonanzspektrum²⁴⁾ von **5 b**, gemessen in Trifluoressigsäure, werden vier aromatische Protonen durch drei Signale bei

23) Diese Reduktion ist für Cumarine charakteristisch, siehe z.B. E.Späth und O.Pesta, Ber.dtsch.chem.Ges. 66, 754 (1933)

24) NMR-Spektroskopie von Cumarin-Derivaten: J.Reisch, I.Novak, K.Szendrei und E.Minker, Pharmacie 22, 205 (1967) und dort angegebener Literatur

7.58, 7.03 und 6.95 ppm im Verhältnis 1:2:1 angezeigt.

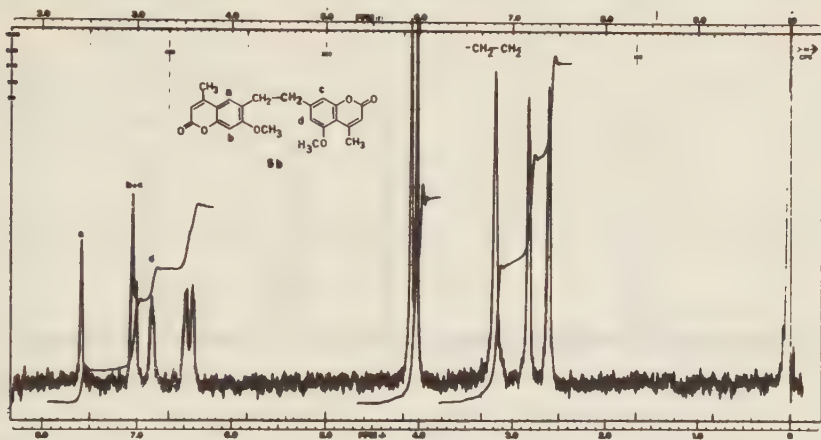


Abb.2: NMR - Spektrum von **5b** in Trifluoressigsäure

Beweisend für das Vorliegen einer Bis-cumarinyl-äthan - Struktur **5b** sind außerdem die Signale bei 2.62 bzw. 2.84 ppm und die Resonanzen bei 6.42 bzw. 6.48 ppm; sie repräsentieren die zwei Methylgruppen und die zwei olefinischen Protonen der beiden α -Pyronringe²⁵⁾. Die sechs Protonen der beiden Methoxylgruppen absorbieren bei 4.08 bzw. 4.03 ppm, während die vier Protonen der Äthanbrücke durch das Singulett bei 3.19 ppm wiedergegeben werden. Für die auch hier - wie bei Verbindung **4b** (s.S.9 Abb.1) - nicht erfolgende Aufspaltung des Äthanprotonensignals dürfte die nahezu symmetrische Struktur der Verbindung verantwortlich sein. Die Signale mit einem Intensitätsverhältnis von 3:3:4:6:2:1:2:1 entsprechen insgesamt 22 Protonen.

Im NMR - Spektrum des Hydrierungsproduktes **6** treten die olefinischen Lactonprotonen erwartungsgemäß nicht mehr auf. Die sechs Protonen an den Kohlenstoffatomen 3 und 4 bzw. 3' und 4' der beiden Dihydropyronringe liegen jetzt in einem System höherer Ordnung vor und werden

25) Das in CDCl_3 gemessene Spektrum von **5b** zeigt bei 6.08 ppm ein Multipllett, das für eine allylische Kopplung der α -Pyronprotonen mit der Methylgruppe spricht. Daher sind in diesem Spektrum die Methylgruppensignale bei 2.35 und 2.57 ppm ebenfalls mit kleiner Kopplungskonstante (J etwa 1 Hz) aufgespalten.

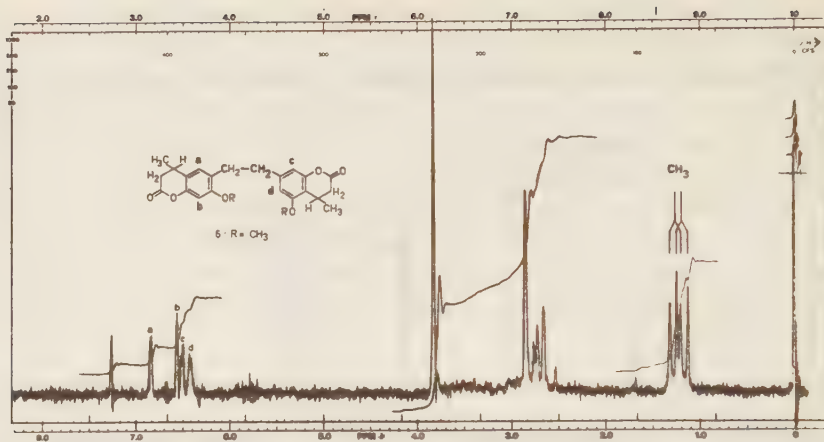


Abb.3: NMR - Spektrum von 6 in CDCl₃

als nicht mehr aufgelöstes Multiplett zwischen 2.5 und 3.6 ppm registriert. In diesen Bereich fallen auch die durch ein scharfes Singulett bei 2.85 ppm wiedergegebenen vier Äthanprotonen. Die für zwei sekundäre Methylgruppen typischen Resonanzen mit den erwarteten Kopplungskonstanten $J = 7$ Hz erscheinen bei 1.19 bzw. 1.26 ppm. Die scharfe Bande bei 3.84 ppm wird durch die 6 Protonen der beiden Methoxylgruppen hervorgerufen. Im Aromatenbereich sind die Resonanzen bei 6.52 und 6.43 ppm durch meta-Kopplung ($J = 1$ Hz) aufgespalten, sie lassen sich dadurch den Protonen c und d zuordnen. Proton b absorbiert bei 6.57 ppm, während das Signal des Protons a zu tieferem Feld (6.86 ppm) verschoben ist.

Durch das im Massenspektrum von 5b bei m/e 406 auftretende Molekül-Ion konnte das Molekulargewicht bestimmt werden^{26,27}). Der bei m/e 203 registrierte Peak kann durch Fragmentierung der zwischen den beiden Ringsystemen stehenden Äthanbrücke erklärt werden. Die so gebildeten Benzyl-Kationen mit den Massenzahlen 203 lagern sich wahrscheinlich zu resonanzstabilisierten Tropylium-Ionen²⁸) um,

26) G.Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie 1966, S.174

27) Massenspektren von Cumarin-Derivaten, siehe z.B. C.S.Barnes und J.L.Occolowitz, Austr.J.Chem. 17, 975 (1964); N.S.Wulfson, V.I.Zaretskii, V.G.Zyakoön, Nachr.Akad.Wiss.USSR, Abt.chem.Wiss. 1963, 2215, C.A. 60, 10040 (1964)

28) F.Ehlmann und K.M.Rode, Chem.Ber. 101, 2741 (1968) nehmen im Massenspektrum vergleichbarer Cumarin-Derivate ebenfalls die Bildung von ähnlichen Cumarin-Tropylium-Ionen an.

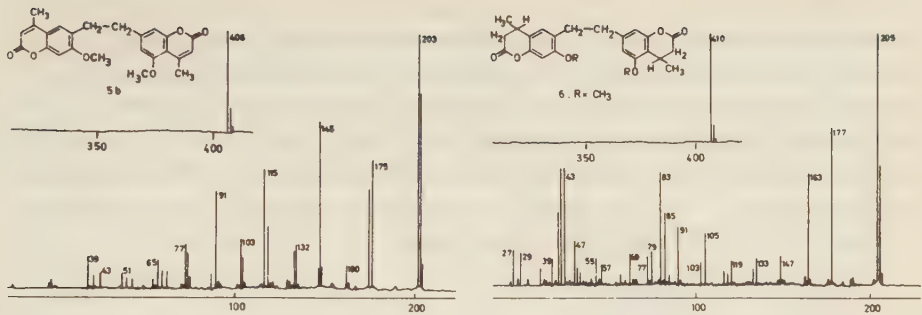
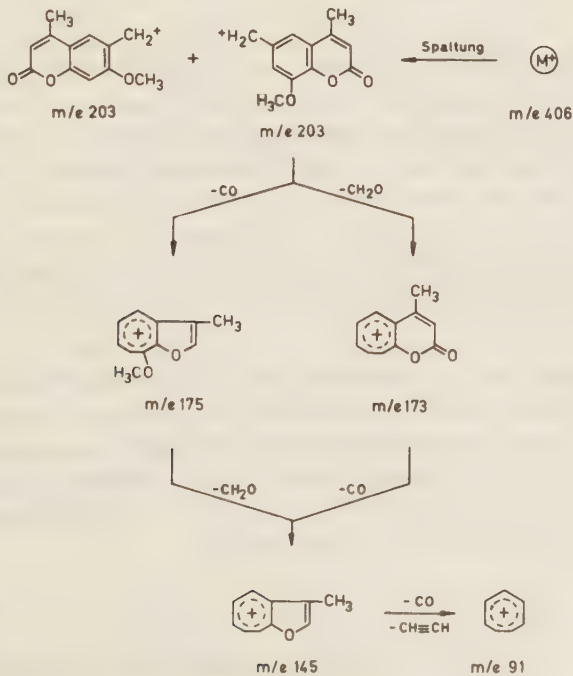
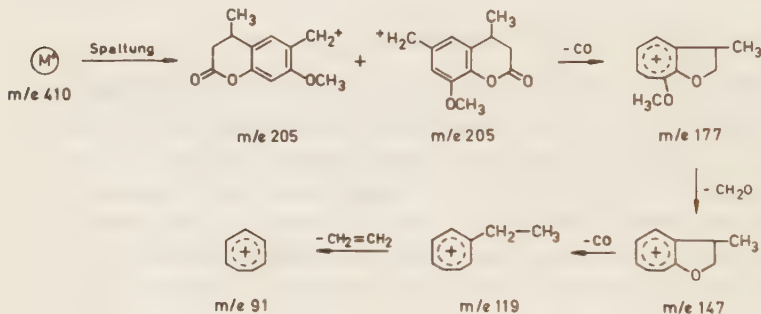


Abb.4: Massenspektrum von 5b und 6

die dann unter CO- bzw. CH_2O -Eliminierung auf zwei Wegen über die Ionen m/e 175 bzw. 173 zu einem Furanderivat mit der MZ 145 zerfallen können. Diese CO - Abspaltung unter Ringverengung zu Benzofuranderivaten ist für Cumarine eine dominierende Spaltungsreaktion^{26,27)}. Das Bruchstück m/e 145 kann dann durch Abspaltung von CO und Acetylen in das Tropylium - Ion mit der MZ 91 umgewandelt werden.



Die Schlüsselbruchstücke im Massenspektrum der Bis-dihydrocumarin-Verbindung **6** (siehe Abb.4) sprechen für analoge Abbauschritte bei dieser Verbindung. Hier wird neben der Molekülionen - Spitze bei m/e 410 ein Peak mit der Massenzahl 205 registriert, der den beiden Molekülhälften zugeordnet werden kann. Die auch sonst bei Cumarinen vorherrschende CO - Abspaltung führt zur Bildung eines Dihydrofuran-derivates (m/e 177), das dann in mehreren Schritten zum Tropylium-Ion mit der MZ 91 abgebaut werden kann.



Im IR - Spektrum von **5b** wird die Carbonylgruppe des Cumarinringes durch eine breite Bande bei 1705-1720/cm angezeigt; sie verschiebt sich beim Bis-dihydrocumarinyl-äthan **6** um 50/cm zu höheren Wellenzahlen. Das stimmt gut mit Beobachtungen von Korte u. Mitarb.²⁹⁾ überein, die für die Absorption des Lacton-Carbonyls bei 3,4-Dihydrocumarinen ebenfalls 1770-1780/cm angeben. Der ungesättigte Lactonring in **5b** gibt sich außerdem durch eine C=C - Valenzschwingungs - bande bei 1555/cm zu erkennen, die beim Hydrierungsprodukt **6** nicht mehr auftritt.

Im UV - Spektrum wird für das Bis-cumarinyl-äthan **5b** ein breites Absorptionsmaximum bei 313 nm gefunden. Im Spektrum des Hydrierungsproduktes **6** führt die Aufhebung der Konjugation zu einer hypsochromen Verschiebung des Maximums nach 280 nm. Dadurch wird die Hauptbande nahezu identisch mit dem Maximum des Tetrahydroxydiphenyläthans **4b**, das bei 279 nm liegt (siehe Abb.5).

29) F.Korte, K.H.Büchel, K.Göhring, Angew.Chem. 71, 523 (1959)

Diese Verschiebung zu kürzeren Wellenlängen ist auch bei anderen Cumarinderivaten beobachtet worden. Während z.B. Cumarin bei 312 nm absorbiert, wird für Dihydrocumarin ein Maximum bei 276 nm angegeben³⁰⁾. Bemerkenswert ist die ausgeprägte bathochrome Verschiebung im Spektrum von **5b** beim Messen in konz. Schwefelsäure unter Ausbildung von 3 Maxima bei 263, 327 und 366 nm.

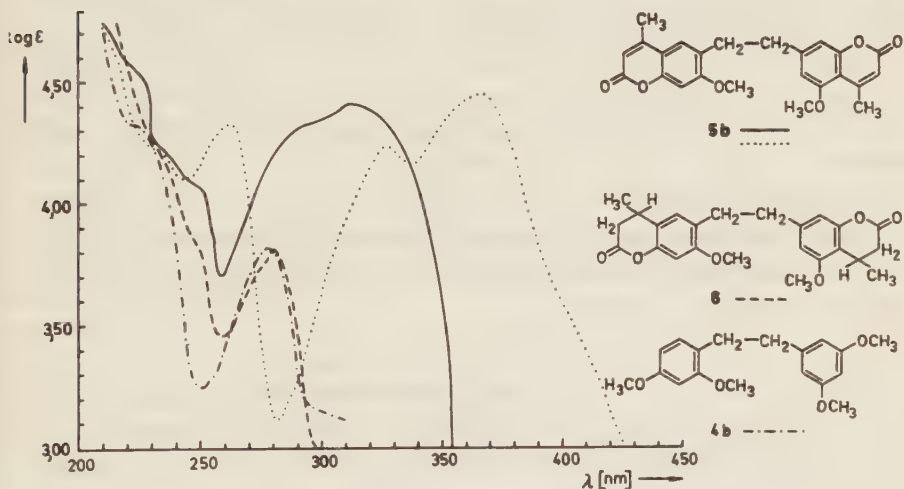


Abb.5: UV - Spektren von **5b** in Dioxan — und in konz. Schwefelsäure ; **6** (Dioxan) ---- ; **4b** (Methanol) - - - - -

4.4. Um das aus **4a** und Acetessigester erhaltene Kondensationsprodukt **5a** einem der 6 möglichen isomeren Bis-cumarinyl-äthanen (s.S. 12) zuordnen zu können, versuchte ich zunächst durch Abbaureaktionen Aufschlüsse über die genaue Struktur der Verbindungen **5a-c** zu erhalten. Von Diphenyläthanderivaten ist bekannt, daß sie durch oxydative Spaltung der Äthanbrücke in Benzoesäureabkömmlinge überführt werden können^{31,32)}. In analoger Reaktion könnte das Bis-cumarinyl-äthan **5b** in zwei verschiedene Cumarincarbonsäuren gespalten werden.

30) Lit.: A.Mangini, R.Passerini, Gazz chim. Italiana 87, 243 (1957)

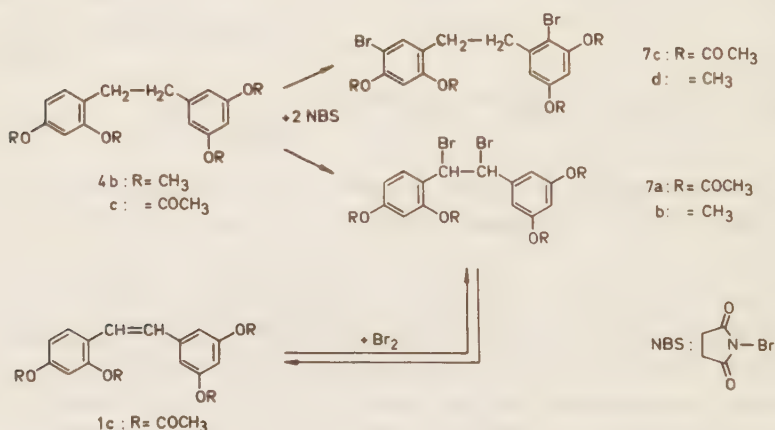
31) W.Leppert, Ber.dtsch.chem.Ges. 9, 14 (1876)

32) R.B.Randall, M.Benger und C.M.Grocock, Proc.Roy.Soc. (London) A165, 432 (1938); C.A. 32, 5373 (1938)

Durchgeführt wurden oxydative Abbaureaktionen mit Chromtrioxyd in Eisessig und mit Kaliumpermanganat in verdünnter Natronlauge sowie in Pyridin³³⁾. Außerdem wurden **5a** und **5b** einer Alkalischmelze³⁴⁾ unterworfen. Obwohl die Versuchsbedingungen vielfach variiert wurden, konnten definierte Abbauprodukte jedoch in keinem Fall isoliert werden.

4.5. Die durch Kondensation von **1a** mit Acetessigester nicht darstellbaren Bis-cumarinyl-äthene **2** (s.S.10) sollten wegen der olefinischen Doppelbindung Abbaureaktionen (z.B. Ozonolyse³⁵⁾) leichter und unter milderer Bedingungen zugänglich sein. Deshalb wurden weitere Versuche zur Darstellung dieser neuen Substanzklasse unternommen.

Als Ausgangsverbindung für die geplante Synthese wurde das bisher noch nicht beschriebene 1,2-Dibrom-1-[2,4-diacetoxyphenyl]-2-[3,5-diacetoxyphenyl]-äthan **7a** bzw. die entsprechende Tetramethoxy-Verbindung **7b** gewählt.



- 33) Oxydationen von Cumarin-Derivaten siehe z.B. V.K. Ahluwalia und T.R. Seshadri, J. chem. Soc. (London), 1957, 970
 E. Späth und O. Pesta, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 853 (1934)
 E. Späth, B.L. Manjunath, M. Pailer und H.S. Jois, Ber. dtsch. ch. Ges. 69, 1087 (1936)
- 34) E. Späth und K. Klager, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 859 (1936)
 K. Fries und W. Klostermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 871 (1906)
- 35) Ozonolyse von Cumarinen siehe z.B.
 R. Adams und J.W. Mecorney, J. Amer. chem. Soc. 66, 802 (1944)

4.5.1. Bei der Umsetzung von **4b** bzw. **4c** mit N-Bromsuccinimid³⁶⁾ unter Zusatz von Dibenzoylperoxyd als Initiator erhielt ich, wie Analysen und Molekulargewichtsbestimmung zeigten, jeweils eine Dibromverbindung mit den Summenformeln $C_{18}H_{20}O_4Br_2$ bzw. $C_{22}H_{20}O_8Br_2$. Zunächst mußte die Frage geklärt werden, ob bei der von mir durchgeführten Reaktion eine Kernbromierung³⁷⁾ stattgefunden hatte, oder ob die beiden Bromatome im Sinne einer Seitenkettenhalogenierung³⁸⁾ in die Äthanbrücke eingeführt worden waren. Die Entscheidung konnte durch chemische und durch NMR-spektroskopische Untersuchungen getroffen werden.

4.5.2. Die aus **4c** erhaltene Dibromverbindung ließ sich nämlich auch durch Addition von Brom an das 2.4.3'.5'-Tetraacetoxystilben (**1c**) darstellen. Die für Substitutionsreaktionen typische Bromwasserstoffentwicklung konnte bei dieser Umsetzung nicht beobachtet werden. Das spricht für eine Bromanlagerung an die olefinische Doppelbindung unter Bildung von **7a**.

Durch Erwärmen mit Kaliumjodid-Lösung konnte **7a** wieder in das Stilben **1c** zurückverwandelt werden³⁹⁾. Das bei der Umsetzung freie -setzte Jod macht einen Reaktionsverlauf über eine instabile Brom-Jodverbindung (Mechanismus siehe⁴⁰⁾) wahrscheinlich, die dann unter Abspalten von Jod und einem Bromidion **1c** ausbilden kann.

Im Kernresonanzspektrum von **7a** ist das für die Ausgangsverbindung **4c** typische Signal der vier Äthanprotonen (siehe auch Abb.1)

36) L.Horner und E.H.Winkelmann: N-Bromsuccinimid, Eigenschaften u. Reaktionsweisen in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bd.III, S.98 (1960)

37) Darstellung von kernbromierten Phenolen mit N-Bromsuccinimid: M.F.Abel-Wahab und M.Z.Barakat, Mh.Chem. 88, 692, (1957)

38) Darstellung von 1.2-Dibrom-diphenyläthan mit N-Bromsuccinimid: F.D.Green, W.A.Remers und J.W.Wilson, J.Amer.chem.Soc. 79, 1416 (1957)

39) Diese Reaktion ist für aliphatische 1.2-Dibromverbindungen charakteristisch und dient zur Darstellung und Reinigung von Stilbenen siehe: C.F.van Duin, Recueil Trav.chim.Pays-Bas, 45, 345; C. 1926, I, 3526

40) P.Sykes, Reaktionsmechanismen der organischen Chemie, Verlag Chemie 1967, S.222:

"Auf das zunächst gebildete gemischte Halogenid erfolgt der Angriff eines Jodid-Ions auf das eingeführte Jodatom."



verschwunden. Charakteristisch für **7a** ist das bei 5.53 ppm auftretende Singulett für die beiden Methinprotonen. Die übrigen Signale entsprechen 6 aromatischen und 12 Methylprotonen.

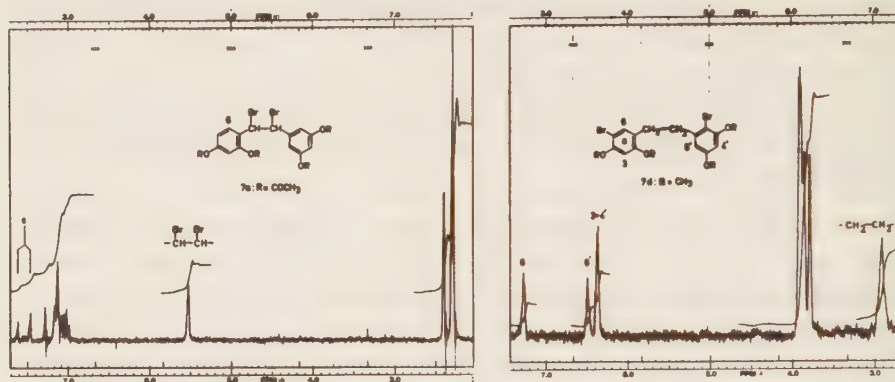


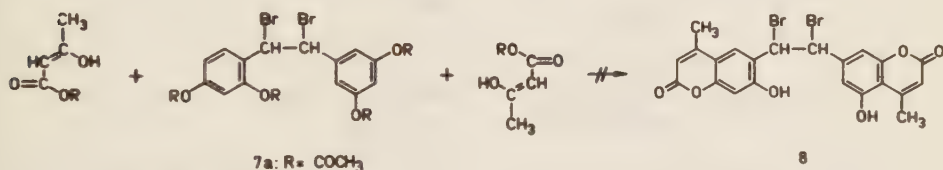
Abb.6: NMR - Spektren von **7a** und **7d** in CDCl₃

Damit ist für **7a** die Stellung der beiden Bromatome bewiesen: sie sind aliphatisch gebunden. Die Formulierung **7c** kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei dem dargestellten Bromierungsprodukt handelt es sich demnach um das 1.2-Dibrom-1-[2.4-diacetoxyphenyl]-2-[3.5-diacetoxyphenyl]-äthan (**7a**).

4.5.3. Für die aus **4b** und N-Bromsuccinimid erhaltene Dibrom-tetramethoxy-verbindung konnte ich dagegen kein aliphatisch-gebundenes Halogen nachweisen. Die Reaktionen mit Kaliumjodid, Zinkpulver und Silbernitratlösung verliefen negativ. Auch hier gelang die Strukturaufklärung mit Hilfe eines NMR - Spektrums: Singulett bei 2.90, Multiplett bei 3.85 und 3 Singulettssignale bei 6.37, 6.49 und 7.28 ppm; Protonenverhältnis 4:12:2:1:1, (siehe Abb.6). Der Vergleich mit dem NMR - Spektrum von **4b** (siehe Abb.1) zeigt, daß das Singulett bei 2.90 ppm den vier aliphatischen Protonen der Äthanbrücke entspricht. Das bei 6.37 ppm erscheinende Singulett repräsentiert zwei gleichwertige, aromatische Protonen; es kann deshalb den Protonen in 3- und 4'-Stellung zugeordnet werden. Da im Spektrum der Dibromverbindung die typischen Aufspaltungsmuster für ortho-ständige Protonen fehlen, muß entweder die 5- oder 6-Stellung im Ring a durch Brom besetzt sein. Die gefundene chemische Verschiebung (7.28 ppm) spricht für ein aromatisches Proton

in 6-Stellung, da ein C-5-ständiges Proton in Nachbarschaft zu einer Methoxylgruppe und einem Bromatom bei höherem Feld absorbieren müßte. Damit kann die Struktur **7d** für das erhaltene Bromierungsprodukt als gesichert angesehen werden. Bei der Umsetzung von **4b** mit N-Brom-succinimid entsteht demnach das 2.4.3'.5'-Tetramethoxy-5.2'-dibrom-diphenyläthan (**7d**). Die durch Formulierung **7b** wiedergegebene Struktur ist auszuschließen.

4.6. Verbindung **7a** sollte nun als Ausgangssubstanz zur Darstellung des Dibrom-bis-cumarinyl-äthans **8** dienen. Dieses sollte dann anschließend durch Abspaltung der aliphatisch gebundenen Bromatome in das geplante Bis-cumarinyl-äthen **2** umgewandelt werden.



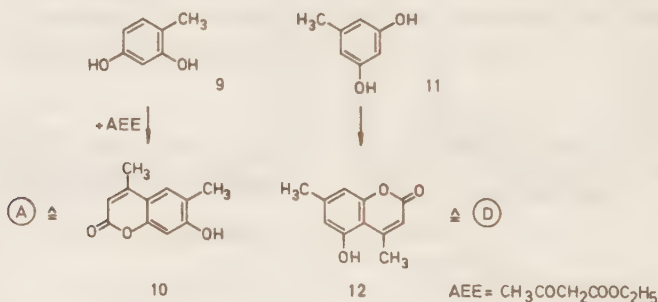
Bei der Umsetzung von **7a** mit Acetessigester in 80 proz. Schwefelsäure zu **8** färbte sich der Reaktionsansatz sofort dunkelbraun. Die Aufarbeitung ergab eine schwarze, pulvrige Substanz, die im IR-Spektrum keine Lactonbande zeigte. Auch hier wurden die Versuchsbedingungen vielfach variiert; in keinem Fall konnte jedoch das gewünschte Dibrom-bis-cumarinyl-äthan **8** isoliert werden. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen ist damit das Bis-cumarinyl-äthen **2** auch auf diesem Wege nicht darstellbar.

4.7. Da sowohl die beiden Versuche zur Darstellung des Bis-cumarinyl-äthens **2** (s.S.10 und 23) als auch die beschriebenen Abbaureaktionen zur Strukturaufklärung des Bis-cumarinyl-äthans **5** negativ verlaufen waren, versuchte ich nun, durch eine unabhängige Total-synthese zu klären, welche der sechs Isomerieformeln **AD**, **BD**, **CD**, **AE**, **BE** und **CE** (s.S.13) für das Kondensationsprodukt **5** zutrifft.

4.7.1. Für die geplante Synthese wurde aus den sechs möglichen Isomeren das durch die Formulierung **AD** wiedergegebene Bis-cumarinyl-äthan ausgewählt. Dafür waren zwei Gründe maßgebend:

1. Die bei der Untersuchung des Kondensationsproduktes **5b** und **6** durch spektroskopische Methoden gewonnenen Ergebnisse stimmen mit der Formulierung **AD** am besten überein (s.S.15).

2. **AD** setzt sich aus den beiden Cumarinstrukturen **A** und **D** zusammen. Das der Teilstruktur **A** entsprechende Methylcumarin **10** entsteht durch Kondensation von 2.4-Dihydroxytoluol **9** mit Acetessigester³⁹⁾, während sich **12**, das der Teilstruktur **D** entspricht, in analoger Reaktion aus 3.5-Dihydroxytoluol **11** bildet⁴⁰⁻⁴²⁾.



Die beiden zitierten Methylphenole **9** und **11** entsprechen in ihrem Hydroxylierungsmuster den zwei substituierten Benzolringen a und b im 2.4.3'.5'-Tetrahydroxy-diphenyläthan (**4a**). Wenn man annimmt, daß **4a** bei der Kondensation mit Acetessigester wie die beiden Dihydroxytoluole **9** bzw. **11** reagiert, ist die Bildung des Isomeren **AD** sehr wahrscheinlich.

4.7.2. Die Synthese des Bis-cumarinyl-systems sollte demnach von zwei Cumarinderivaten ausgehen, die folgende Voraussetzungen zu erfüllen hatten:

39) M.Yanagita, Ber.dtsch.chem.Ges. 71, 2269 (1938)

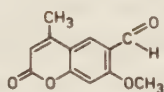
40) H.v.Pechmann und J.B.Cohen, Ber.dtsch.chem.Ges. 17, 2188 (1884)

41) B.Krishnaswamy, K.Ranganadha Rao und T.R.Seshadri, Proc. Indian Acad.Sci. 19A, 5 (1944); C.A. 39, 1153 (1944)

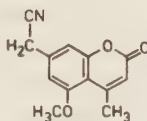
42) R.Adams, C.K.Cain und S.Loewe, J.Amer.chem.Soc. 63, 1977 (1941)

1. Vorliegen eines **A** bzw. **D** entsprechenden Hydroxylierungs -
musters
2. Geeignete Substitution, die eine Verknüpfung zu einem Bis -
cumarin möglich macht

Für die Synthese ausgewählt wurden als Vertreter für das System **A** das 4-Methyl-6-formyl-7-methoxycumarin **16** und für die Struktur **D** das 4-Methyl-5-methoxy-7-cyanmethylocumarin **25**.



16

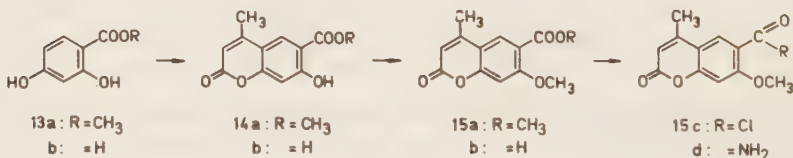


25

Die Verknüpfung des Aldehyds **16** mit dem Nitril **25** sollte dann im Sinne einer Knoevenagel-Reaktion erfolgen und zu einem Bis-cumarinyl-cyanäthen führen (s.S. 42). Da die beiden Schlüsselverbindungen m. W. in der Literatur noch nicht beschrieben waren, mußten sie zunächst dargestellt und in ihrer Struktur bewiesen werden.

5. Darstellung von 4-Methyl-6-formyl-7-methoxy-cumarin (16)

5.1. Als Ausgangsverbindung zur Darstellung des Cumarinaldehyds **16** wurde das von Shah u. Mitarb.⁴³⁾ beschriebene 4-Methyl-6-methoxy-carbonyl-7-methoxy-cumarin **15 a** gewählt, das durch Kondensation von 2.4-Dihydroxybenzoesäuremethylester **13 a** mit Acetessigester zu **14 a** und anschließender Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppe mit Dimethylsulfat entsteht. Im Gegensatz zu den Beobachtungen der genannten Autoren, die als zweite Substanz noch die durch Verseifung des Esters entstandene freie Säure **14 b** in 28 proz. Ausbeute isolierten, gelang es mir, durch Arbeiten bei tieferer Temperatur die Bildung von **14 b** zu vermeiden. Dadurch ist **15 a** in sehr guter Ausbeute zugänglich.



Die von mir durchgeführten Versuche, die Cumarincarbonsäure **14 b** durch Kondensation von 2.4-Dihydroxybenzoesäure **13 b** mit Acetessigester darzustellen, führten wegen der geringen Ausbeute zu unbefriedigenden Ergebnissen.

5.2. Der Cumarinester **15 a** wurde durch alkalische Verseifung in das bisher noch nicht beschriebene 4-Methyl-6-carboxy-7-methoxy-cumarin **15 b** umgewandelt, das dann durch Thionylchlorid oder vorteilhafter durch Phosphorpentachlorid in das 4-Methyl-6-chlorcarbonyl-7-methoxy-cumarin **15 c** übergeführt wurde.

Zur weiteren Charakterisierung wurde **15 c** mit Ammoniak zum Cumarincarbonsäureamid **15 d** umgesetzt.

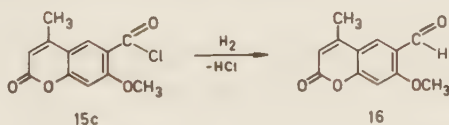
5.2.1. Den IR-Spektren der Verbindungen **15 a** - d ist die Carbonyl-Absorption des Pyronringes bei 1725-1740/cm gemeinsam. **15 b** zeigt außerdem eine OH-Valenzschwingungsbande bei 3270-3290/cm, **15 c**

43) R.C.Shah, S.M.Sethna, B.C.Banerjee und D.Chakravarti, J. Indian chem.Soc. 14, 717 (1937)

eine Carbonylbande des Säurechlorids bei 1765/cm. Für das Amid **15 d** wird bei 3460/cm eine NH-Valenzschwingungsbande und bei 1685/cm eine Carbonylschwingungsbande (Amid I) gefunden.

Die NMR-Spektren der dargestellten Verbindungen sind sehr ähnlich (chemische Verschiebung und Zuordnung: s. experimenteller Teil). Auffällig ist die ausgeprägte paramagnetische Verschiebung des aromatischen Protons in 5-Stellung. Es wird z.B. im NMR-Spektrum (Trifluoressigsäure) der Cumarincarbonsäure **15 b** durch das Singulett bei 8.68 ppm angezeigt. Für das Proton in 8-Stellung wird dagegen eine chemische Verschiebung von 7.22 ppm gefunden (siehe auch Abb.7).

5.3. Das Säurechlorid **15 c** sollte nun als Ausgangsverbindung zur Synthese des Cumarinaldehyds **16** dienen. Die zunächst durchgeführten Reduktionsversuche mit komplexen Metallhydriden⁴⁴⁾, z.B. Lithiumtri-(tert.-butoxy)-aluminiumhydrid⁴⁵⁾ in Tetrahydrofuran bei niedrigen Temperaturen (-80°), verliefen jedoch negativ. Daraufhin plante ich die Darstellung des Aldehyds durch selektive Hydrierung des Säurechlorids **15 c** mit Wasserstoff nach der von Rosenmund^{46,47)} beschriebenen Methode (siehe z.B. Darstellung von 2-Naphthaldehyd⁴⁸⁾ und Cumarin-3-carbaldehyd⁴⁹⁾).



Die zunächst durchgeführten Vorversuche mit Palladium auf Bariumsulfat (5% Pd)⁵⁰⁾ als Katalysator zeigten, daß bei Temperaturen um 100° die Enthalogenerung äußerst langsam stattfand. Neben dem

44) A.Hajós, Komplexe Hydride, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1966, S.230

45) H.C.Brown, E.C.Subra Rao, J.Amer.chem.Soc. **80**, 5377 (1958)

46) K.W.Rosenmund, Ber.dtsch.chem.Ges. **51**, 585 (1968)

47) Zusammenfassung über Rosenmund-Reduktionen:

E.Mosettig und R.Mozingo, Organic Reaktionen **4**, 362 (1948)

48) E.B.Hershberg u. J.Cason, Org. Syntheses Coll. Vol.III, 627 (1955)

49) T.Boehm, Arch.Pharmaz. Ber.dtsch.pharmaz.Ges. **271**, 490 (1933)

50) R.Mozingo, Org.Syntheses Coll. Vol. III, 685 (1955)

in geringer Menge entstandenen Aldehyd **16**, identifiziert als 2.4-Dinitrophenylhydrazon, konnten dünn-schichtchromatographisch noch sechs Verbindungen nachgewiesen werden. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 150° verminderte zwar die Reaktionszeit, setzte aber gleichzeitig die Aldehydausbeute noch weiter herab. Brauchbare Ergebnisse (Ausbeute 55-65%) erhielt ich erst nach Zusatz von "Chinolin-S"⁵¹⁾. Dieser Regulator setzt die Aktivität des Hydrierkatalysators herab und verhindert dadurch die Reduktion der Aldehydfunktion⁵²⁾.

Damit war die Darstellung von 4-Methyl-6-formyl-7-methoxycumarin **16** aus 2.4-Dihydroxybenzoesäure in einer sechsstufigen Synthese gelungen.

5.3.1. Im Einklang mit der Struktur von **16** ist im NMR - Spektrum (Trifluoressigsäure) das bei 10.38 ppm registrierte Signal des Aldehyd-Protons. Auch bei dieser Verbindung ist wegen der benachbarten Carbonylgruppe die Resonanz des C-5 - Protons (8.46 ppm) stark zu tieferem Feld verschoben. Das aromatische Proton in 8-Stellung absorbiert bei 7.13 ppm, das Lactonproton bei 6.53 ppm. Die jeweils drei Protonen entsprechenden Singulets bei 4.15 und 2.64 ppm geben die Ätherprotonen sowie die Methylprotonen des Pyronringes wieder.

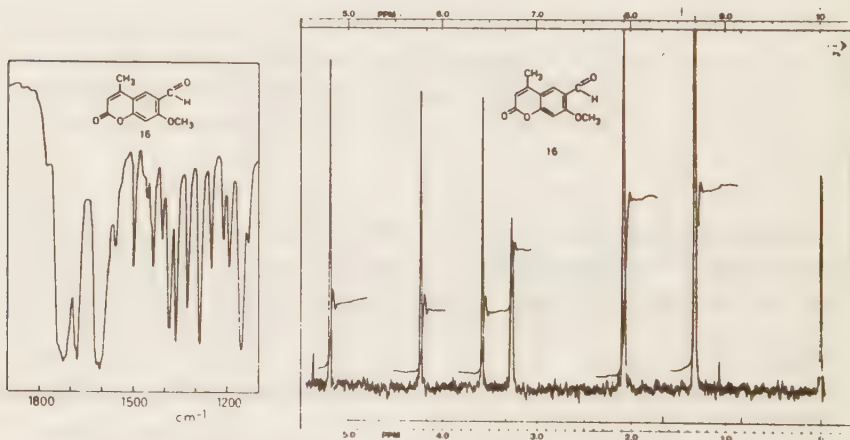


Abb.7: IR- und NMR - Spektrum (CF_3COOH , Reg. Bereich 1000) von **16**

51) K.W.Rosenmund und F.Zetzsche, Ber.dtsch.chem.Ges. 54, 425 (1941)

52) F.Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im Organisch-chemischen Laboratorium, Ferdinand Enke Verlag 1965, S.170

Wichtig im IR-Spektrum von **16** sind die bei 1725/cm und 1680/cm registrierten Carbonylschwingungsbanden, die der Lactongruppe und der Aldehydfunktion zugeordnet werden können.

Im UV-Spektrum von **15a** liegen die beiden Maxima (321 und 241 nm, in Eisessig) um 10 - 15 nm kürzerwellig als im Spektrum des Cumarinaldehyds **16** (330 und 255 nm, in Dioxan), das außerdem noch zwei weitere Maxima bei 342 und 302 nm zeigt. Bemerkenswert ist die bathochrome der Maxima um 20 - 25 nm beim Messen von **15b** in konz. Schwefelsäure.

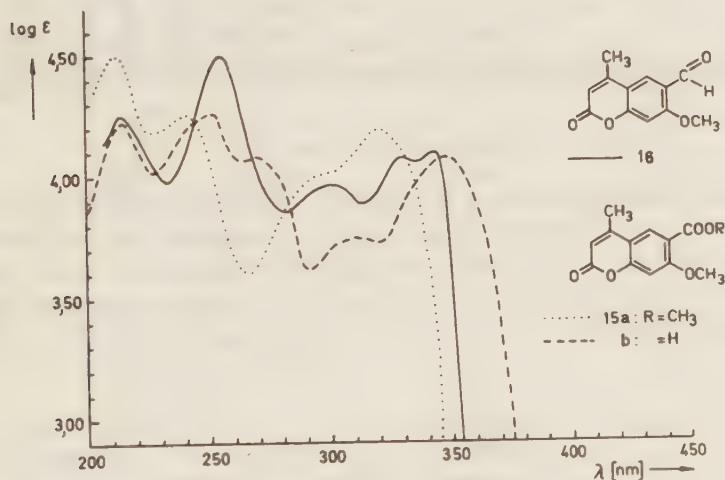


Abb.8: UV-Spektren von **16** (—— Dioxan); **15a** (..... Methanol) und **15b** (----- konz. Schwefelsäure)

Im Massenspektrum des Cumarinaldehyds **16** wird das errechnete Molekulargewicht durch das Auftreten eines Molekülions bei m/e 218 bestätigt. Die Molekülionen-Spitze wird durch einen Peak m/e 217 begleitet, der den für aromatische Aldehyde typischen Verlust eines Wasserstoffatoms ($M^+ - 1$) anzeigt.

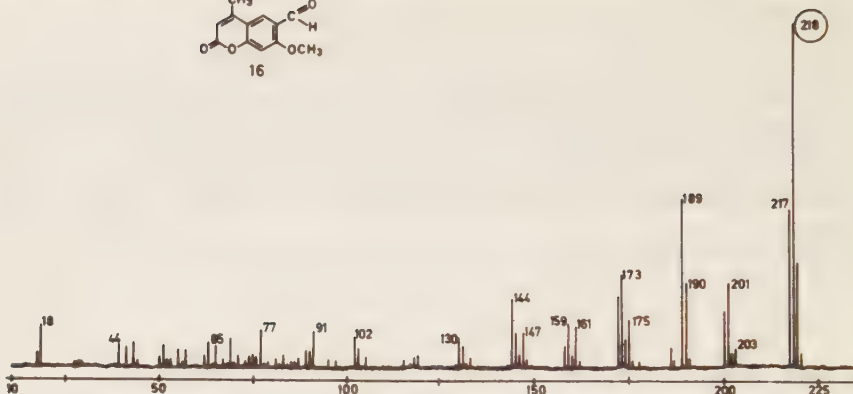
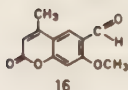
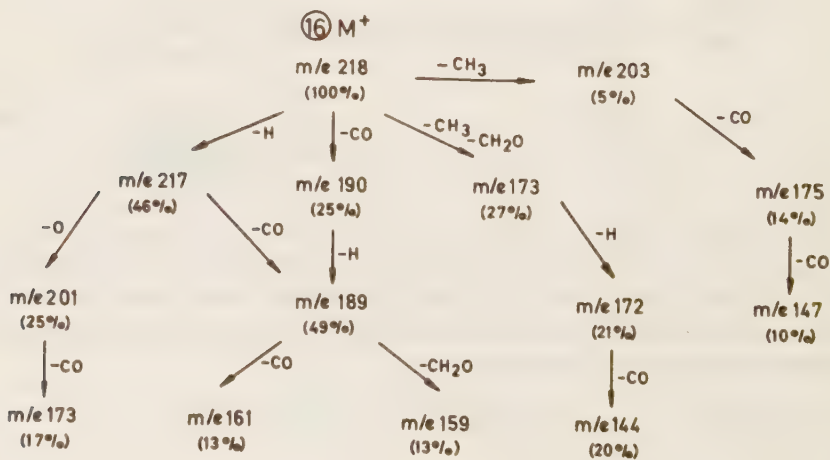


Abb.9: Massenspektrum von 16

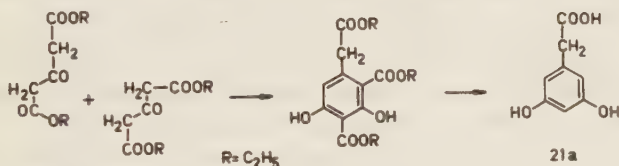
Da **16** zwei Carbonylfunktionen enthält, wird das Massenspektrum entscheidend durch die Abspaltung von CO bestimmt, die mit der Abspaltung von CH_3 , CH_2O und H gekoppelt werden kann, so daß sich das Massenspektrum von **16** durch folgendes Fragmentierungsschema interpretieren läßt:



6. Darstellung von 4-Methyl-5-methoxy-7-cyanmethyl-cumarin 25

Für die Darstellung von **25** wurde zunächst die in der Literatur beschriebene⁵³⁾, aber schwer zugängliche 3.5-Dihydroxy-phenyl-essigsäure **21a** benötigt.

6.1. Nach der von Theilacker⁵⁴⁾ angegebenen Vorschrift läßt sich **21a** durch Kondensation von 2 Molekülen Acetondicarbonsäure-di-äthylester in Gegenwart von metallischem Natrium darstellen. Der zunächst erhaltene 3.5-Dihydroxy-2.4-diäthoxycarbonyl-phenylessigsäureäthylester wird durch Kochen mit Natronlauge verseift und zu 3.5-Dihydroxyphenylessigsäure decarboxyliert.



Bei allen Versuchen lag die Ausbeute - im Gegensatz zur Literaturangabe (53%) - stets zwischen 20 bis 25%.

6.2. Auch die Anwendung der von Winkler und Whetstone⁵⁵⁾ angegebenen Vorschrift, nach der 3.5-Dimethoxy-phenylmethylketon mit Morpholin und Schwefel (Willgerodt-Kindler-Reaktion) zu 3.5-Dimethoxy-phenylessigsäure umgesetzt wird, war präparativ nicht zufriedenstellend.

6.3. Zur Darstellung von **21a** plante ich deshalb eine Reaktionsfolge, in der 3.5-Dimethoxytoluol **11b** zunächst durch Seitenkettenbromierung in das entsprechende Benzylbromid **17a** umgewandelt werden sollte (siehe z.B. Darstellung von Benzylbromid aus Toluol⁵⁶⁾). Bei der Reaktion von **11b** mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff konnten zwei Verbindungen mit den Summenformeln $C_9H_{11}O_2Br$ und $C_9H_{10}O_2Br_2$ isoliert werden.

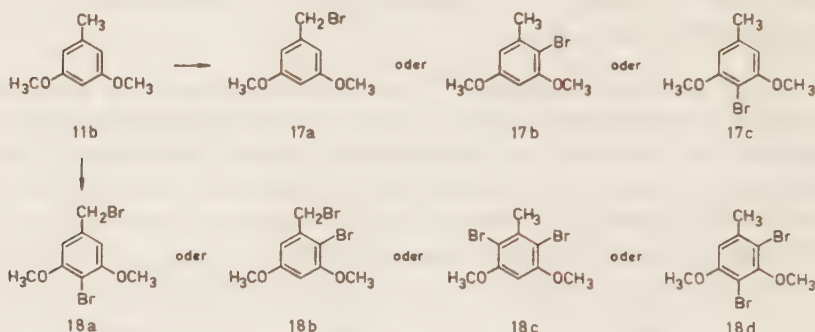
53) H.Cornelius u. H.v.Pechmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 19, 1446 (1886)

54) W.Theilacker und W.Schmid, Liebigs Ann.Chem. 570, 15 (1950)

55) D.E.Winkler und R.R.Whetstone, J.org.Chemistry 26, 784 (1961)

56) H.Schmid und P.Karrer, Helv.chim.Acta, 29, 573 (1946)

Für die Monobromverbindung müssen die drei isomeren Strukturen **17a-c** in Betracht gezogen werden, während sich für das dibromierte Reaktionsprodukt vier isomere Verbindungen **18a-d** voraussagen lassen.



Die Strukturaufklärung der beiden Bromierungsprodukte gelang durch NMR - spektroskopische Untersuchungen.

6.3.1. Das NMR - Spektrum der Monobromverbindung (CDCl_3) zeigt nicht das für **17a** erwartete Signal einer Benzylgruppierung, sondern bei 2.38 ppm das 3-Protonensingulett einer aromatisch gebundenen Methylgruppe. Dadurch kann die Struktur für das 3.5-Dimethoxybenzylbromid (**17a**) mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Nicht-Äquivalenz der sechs Ätherprotonen (zwei Signale bei 3.77 bzw. 3.85 ppm) und der beiden aromatischen Protonen (2 Dublettsignale bei 6.33 bzw. 6.42 ppm) sprechen gegen die symmetrisch gebaute Bromverbindung **17c** ; sie lassen sich nur durch eine Formulierung als 2-Brom-3.5-dimethoxytoluol (**17b**) erklären.

Dies konnte außerdem durch Vergleich mit einer authentischen Probe , hergestellt durch Anlagerung von Brom an Orcin und anschließender Methylierung^{57,58)} , bewiesen werden.

6.3.2. Für die in geringer Menge als Nebenprodukt isolierte Dibromverbindung (Schmp. 168-169°) werden im NMR - Spektrum (Dimethylformamid- D_7) Resonanzen für eine aromatisch gebundene Methylgruppe (2.58 ppm), sechs Methyläther-Protonen (3.96 ppm) und ein aromatisches

57) D.Chakravarti, S.M.Mukerjee, J. Indian chem.Soc. 14, 725 (1937)

58) Y.Asahina und F.Fuzikawa, Ber.dtsch.chem.Ges. 67, 163 (1934)

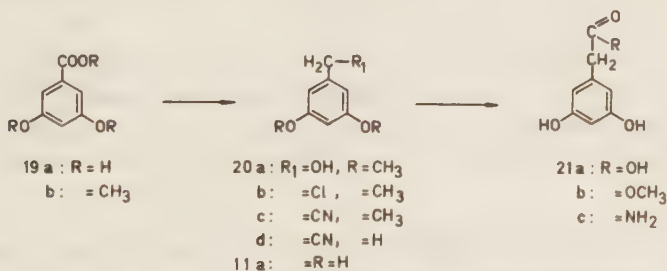
Proton (6.81 ppm) gefunden. Dies beweist, daß die beiden Bromatome aromatisch gebunden sind; die Dimethoxy-brombenzylbromid - Strukturen **18 a** und **18 b** müssen ausgeschlossen werden.

In der Literatur wird für **18 d** ein Schmelzpunkt von 160° (Wagenhofer⁵⁹⁾) bzw. $168-169^{\circ}$ (Coyne et al.⁶⁰⁾) angegeben; **18 c** schmilzt dagegen nach Wagenhofer bei 80° .

Bei der aus **11 b** und N-Bromsuccinimid erhaltenen Verbindung handelt es sich demnach um das 2.4-Dibrom-3.5-dimethoxytolual (**18 d**).

6.4. Schließlich gelang die Darstellung der 3.5-Dihydroxy-phenyl-essigsäure **21 a** in brauchbarer Ausbeute durch eine über 5 Stufen verlaufende Synthese. Die Reaktionsfolge geht dabei von der 3.5-Dihydroxy-benzoesäure **19 a** aus, die nach Bülow und Ries⁶¹⁾ mit Dimethylsulfat in **19 b** umgewandelt wird. Der daraus durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entstehende 3.5-Dimethoxy-benzylalkohol **20 a** (siehe z.B. 62-64) reagiert nach Adams et al.⁶⁵⁾ mit Thionylchlorid zu 3.5-Dimethoxy-benzylchlorid **20 b**. Die Seitenkettenverlängerung zu 3.5-Dimethoxy-benzylcyanid **20 c** erfolgt durch Umsetzung mit Natriumcyanid⁶⁵⁾.

In Anlehnung an eine von Winkler und Whetstone⁵⁵⁾ stammende Vorschrift gelang es mir, durch Einwirkung von konz. Jodwasserstoffsäure **20 c** in 3.5-Dihydroxyphenyl-essigsäure **21 a** zu überführen. Ätherspaltung und Verseifung des Nitrils finden also in einem Verfahrensschritt statt.



59) A.Wagenhofer, Mh.Chem. 45, 223 (1925)

60) Coyne, Raistrick, Robinson, Phil.Trans (B), 220, 297 (1931)

61) C.Bülow und G.Riess, Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 3900 (1902)

62) R.Huisgen, G.Seidl, J.Wimmer, Liebigs Ann.Chem. 677, 21 (1964)

63) R.Adams, M.Harfenist, S.Loewe, J.Amer.chem.Soc. 71, 1624 (1949)

64) E.Wenkert, E.Loesser, S.N.Mahapathra, F.Schenker und E.M.Wilson, J.org.Chemistry, 29, 435 (1964)

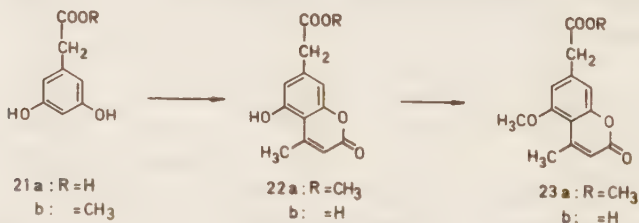
65) R.Adams, S.MacKenzie, S.Loewe, J.Amer.chem.Soc. 70, 664 (1949)

Alle Versuche, durch Variation der Reaktionsbedingungen als Entmethylierungsprodukt das 3.5-Dihydroxybenzylcyanid **20 d** zu isolieren, verliefen ohne Erfolg. Zur Darstellung dieser Verbindung führte ich außerdem eine Ätherspaltung durch Reaktion von Jodwasserstoffsäure mit **20 a** und **20 b** durch. Neben der leicht erfolgenden Entmethylierung fand aber überraschenderweise eine gleichzeitige Reduktion der Alkohol- bzw. Halogenidfunktion statt, so daß als Reaktionsprodukt das 3.5-Dihydroxytoluol **11 a** erhalten wurde, das durch ein NMR - Spektrum und durch Vergleich mit einer authentischen Probe (Präparat der Fa. Merck) identifiziert werden konnte.

NMR - Spektrum (Deuteroacetone): Singulett bei 2.18 ppm (aromatisch gebundene Methylgruppe), Singulett bei 6.18 ppm (3 aromatische Protonen), breites Singulett bei 7.76 ppm (2 Hydroxylprotonen).

Die Säure **21 a** ließ sich nach Theilacker⁵⁴⁾ nahezu quantitativ in den Methylester **21 b** umwandeln, der mit konz. Ammoniak zum bisher noch nicht beschriebenen 3.5-Dihydroxy-phenylelessigsäureamid (**21 c**) reagierte.

6.5. Die Darstellung des 4-Methyl-5-methoxy-7-cyanmethyl-cumarins (**25**) sollte nun, ausgehend von 3.5-Dihydroxy-phenylelessigsäuremethylester (**21 b**), in einer über sechs Stufen verlaufenden Synthese erfolgen.



Zunächst kondensierte ich **21 b** in Gegenwart von 80 proz. Schwefelsäure mit Acetessigester. Das Reaktionsgemisch enthielt zwei Verbindungen, von denen eine, nämlich **22 b**, aufgrund ihrer Löslichkeit in gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (CO₂ - Entwicklung) von einer zweiten Substanz **22 a** abgetrennt werden konnte. Mit Hilfe der Analysenwerte und der spektroskopischen Daten konnte **22 a** als 4-Methyl-5-hydroxy-7-methoxycarbonylmethyl-coumarin identifiziert werden. Der Ester **22 a** ist also offensichtlich unter den Kondensationsbedingungen nicht stabil und wird zum größten Teil

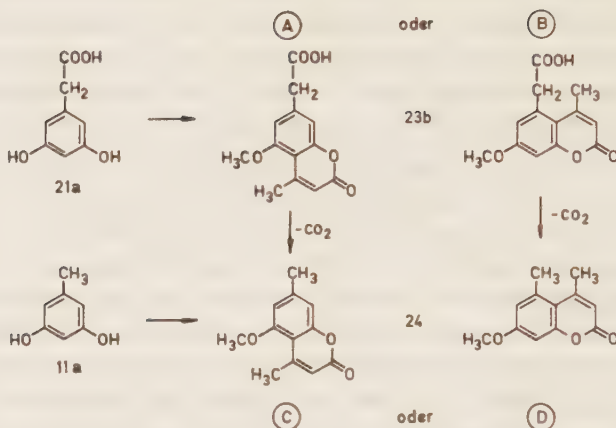
zur entsprechenden Säure, dem 4-Methyl-5-hydroxy-7-carboxymethyl-cumarin (**22 b**) verseift. **22 a** ließ sich außerdem durch Kochen mit 1n Natronlauge in **22 b** überführen. Die freie Cumarincarbonsäure **22 b** entstand auch in guter Ausbeute durch Kondensation von 3.5-Dihydroxy-phenyllessigsäure (**21 a**) mit Acetessigester.

Für die weiteren Umsetzungen wurde die phenolische Hydroxylgruppe durch Verätherung geschützt. Erwartungsgemäß ergaben die beiden Cumarinderivate **22 a** und **22 b** bei der Umsetzung mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Kaliumcarbonat das 4-Methyl-5-methoxy-7-methoxy = carbonylmethyl-cumarin (**23 a**). Neben der Ätherbildung findet also eine gleichzeitige Veresterung der Carboxylgruppe statt. Auch hier gelang die anschließend durchgeführte Verseifung durch Kochen mit verdünnter Natronlauge zu 4-Methyl-5-methoxy-7-carboxymethyl-cumarin **23 b** nahezu quantitativ. Bei der Verseifung bewirkt die Natronlauge zunächst eine hydrolytische Aufspaltung des Lactonringes zu einem Zimtsäurederivat; die Recyclisierung zum Cumarinsystem ist dann durch Zugabe von konz. Mineralsäure möglich.

6.5.1. Der Strukturbeweis für die neu dargestellten Substanzen sollte nun am Beispiel der Verbindung **23 b** vorgenommen werden.

Offengeblieben war nämlich die Frage, an welchem Kohlenstoffatom des Benzolringes die Kondensation mit Acetessigester unter Ausbildung des α - Pyronringes stattgefunden hat. Aufgrund der symmetrischen Struktur der Ausgangsverbindung **21 a** gibt es dafür zwei Möglichkeiten:

Im ersten Fall findet die Kondensation in p-Stellung zum aliphatischen Substituenten, also am Kohlenstoffatom 4 unter Bildung von **A** statt, während bei der Bildung des Isomeren **B** eine Ringverknüpfung über das Kohlenstoffatom 2 bzw. 6, also in o-Stellung zum aliphatischen Substituenten erfolgt.



Zu diskutieren sind damit die beiden isomeren Strukturen eines 4-Methyl-5-methoxy-7-carboxymethyl-cumarins A und eines 4-Methyl-5-carboxymethyl-7-methoxy-cumarins B.

Eine Zuordnung der erhaltenen Cumarincarbonsäure 23b zu einer der beiden Isomerieformeln A oder B sollte durch Abbaureaktionen vorgenommen werden. Naheliegend war die Decarboxylierung zu einem Methyl-cumarin-Derivat 24, da die beiden möglichen Decarboxylierungsprodukte 4.7-Dimethyl-5-methoxy-cumarin C bzw. 4.5-Dimethyl-7-methoxy-cumarin D in der Literatur⁴⁰⁻⁴²⁾ bzw. 66) beschrieben sind.

6.5.2. Versuche zur thermischen Decarboxylierung der Säure 23b mit und ohne Kupferpulver-Zusatz verliefen negativ. Erfolglos blieb auch die Destillation des Silbersalzes von 23b. Schließlich gelang die Decarboxylierung in geringer Ausbeute durch Erhitzen mit Chinolin in Gegenwart von Kupferbronze.

Zum Vergleich wurde das 4.7-Dimethyl-5-methoxy-cumarin C aus 3.5-Dihydroxytoluol und Acetessigester⁴⁰⁻⁴²⁾ und anschließender Methylierung der Hydroxylgruppe⁶⁷⁾ dargestellt. Die Identität des

66) S.M.Sethna und R.C.Shah, J. Indian chem.Soc. 17, 211 (1940) haben durch eine eindeutige Synthese von D zugleich die Struktur von C und D festgelegt, indem sie p-Orsellinsäure mit Acetessigester zu 4.5-Dimethyl-7-hydroxy-8-carboxy-cumarin umsetzten und dieses dann durch Decarboxylieren und Methylieren in D überführten.

67) I.N.Collie und E.R.Chryshall, J.chem.Soc. 91, 1802 (1907)

Decarboxylierungsproduktes **24** mit **C** konnte durch Mischschmelzpunkt und Spektrenvergleich bewiesen werden.

Charakteristisch im NMR - Spektrum der Cumarinyl-essigsäure **23 b** ist das Signal der Methylengruppe bei 3.93 ppm. Diese Resonanz fehlt im Spektrum von **24**; es zeigt neben der Methylgruppe des Pyron-ringes (2.77 ppm) eine zweite, aromatisch gebundene Methylgruppe durch das Singulett bei 2.48 ppm an.

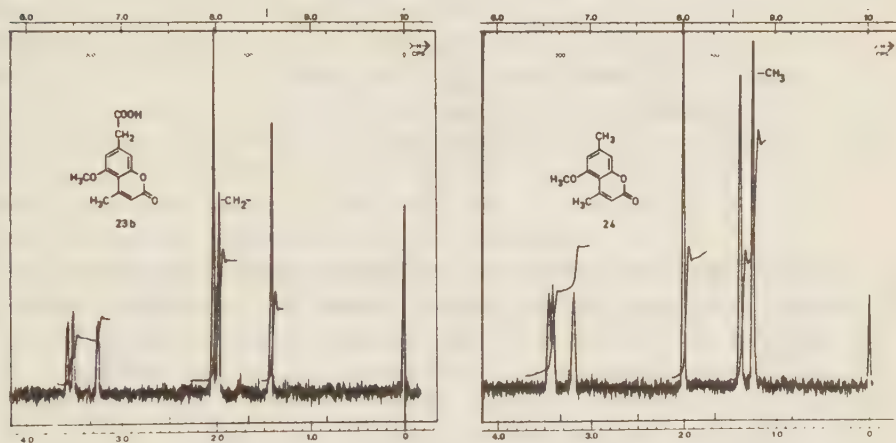


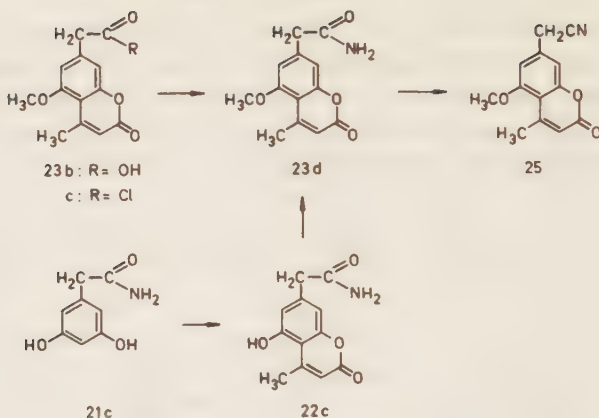
Abb.10: NMR - Spektren von **23b** und **24** in CF_3COOH (Reg.Bereich 1000)

Erwartungsgemäß erscheint im IR - Spektrum des Decarboxylierungsproduktes **24** die für **23 b** bei 1695-1705/cm gefundene Absorption der Carbonylgruppe nicht mehr. Beiden Verbindungen gemeinsam ist die Lacton-carbonylbande bei 1715 bzw. 1730/cm.

Damit ist die Struktur von **23 b** bewiesen. Es handelt sich um das durch Formulierung A wiedergegebene 4-Methyl-5-methoxy-7-carboxymethyl-cumarin; die isomere Struktur **B** ist auszuschließen.

6.5.3. Die folgende Formelübersicht gibt den weiteren Syntheseverlauf zur Darstellung des Nitrils **25** wieder.

Zunächst wurde die Cumarinylessigsäure **23 b** durch Behandeln mit Thionylchlorid in das 4-Methyl-5-methoxy-7-chlorcarbonylmethyl-cumarin (**23c**) übergeführt. Das äußerst unbeständige Säurechlorid wurde durch Einleiten von Ammoniakgas in das entsprechende 7-Carbamoylmethyl-cumarin **23 d** umgewandelt, das durch Spektren charakterisiert wurde.



Bei späteren Ansätzen konnten die anfänglich erhaltenen Ergebnisse allerdings nicht reproduziert werden. Obwohl die Halogenierungsbedingungen vielfach variiert wurden, erfolgte bei der Umsetzung von **23 b** mit Thionylchlorid stets Zersetzung, so daß nur schwarze, viskose Produkte erhalten wurden. Deshalb versuchte ich, das Amid **23 d** auf anderem Wege zu synthetisieren.

Zunächst stellte ich durch Kondensation von 3.5-Dihydroxyphenyl-essigsäureamid **21 c** mit Acetessigester 4-Methyl-5-hydroxy-7-carbamoylmethyl-cumarin **22 c** dar. Das Amid **22 c** reagierte in Dimethylformamid - Suspension mit Diazomethan glatt und in guter Ausbeute zum entsprechenden Methoxyderivat, das mit dem über das Säurechlorid erhaltenen Amid **23 d** identisch war.

6.5.4. Die geplante Wasserabspaltung zu 4-Methyl-5-methoxy-7-cyanomethyl-cumarin **25** bereitete zunächst Schwierigkeiten. Wegen der geringen Löslichkeit des Amids **23 d** in inerten Lösungsmitteln verliefen die mit Phosphorpentoxyd durchgeführten Versuche negativ. Durch Erhitzen mit Thionylchlorid erfolgte die Dehydratisierung zum Nitril **25** nur in geringer Ausbeute (10%), da das Cumarinsystem offensichtlich gegen Thionylchlorid nicht stabil ist (siehe Darstellung von **23 c**, S.38).

Zufriedenstellende Ergebnisse (Ausbeute 70-75%) wurden dagegen durch Reaktion von **23 d** mit Toluolsulfonylchlorid⁶⁸⁾ in Pyridin erhalten.

Damit war die Synthese des 4-Methyl-5-methoxy-7-cyanmethyl-cumarins (**25**) gelungen.

6.5.5. Die bisher noch nicht beschriebenen acht Cumarinylessig-säure - Derivate **22 a-c**, **23 a-d** und **25** wurden mit Hilfe spektroskopischer Methoden charakterisiert. So zeigt z.B. das NMR - Spektrum von **23 a** (in CDCl_3) zwei Signale für die beiden aromatischen Protonen bei 6.68 bzw. 6.84 ppm, die durch meta-Kopplung ($J = 15\text{Hz}$) aufgespalten sind. Die Methylgruppe und das olefinische Proton des Pyronringes werden durch die Resonanzen bei 2.57 und 6.06 ppm (allylische Kopplung $J = 1\text{Hz}$) wiedergegeben. Ferner werden bei 3.93 die Methoxylprotonen, bei 3.75 die Protonen der Estergruppe und bei 3.67 ppm die der Methylengruppe registriert.

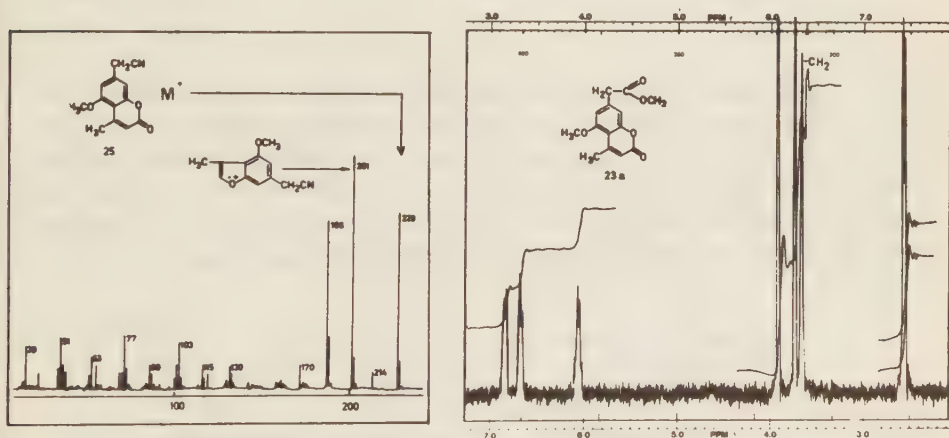


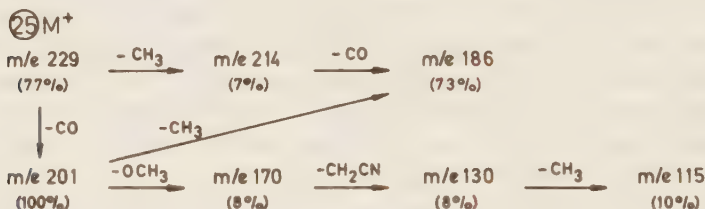
Abb.11: NMR - Spektrum von **23 a** (CDCl_3) und Massenspektrum von **25**

Im NMR - Spektrum von **25** (CF_3COOH) sind die entsprechenden Signale nur gering verschoben. Die registrierten Resonanzen entsprechen zwei aromatischen Protonen (7.13 bzw. 7.01 ppm), einem Lactonproton (6.48 ppm), drei Methoxylprotonen (4.08 ppm), zwei Methylenprotonen

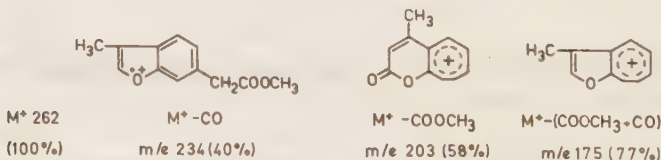
68) C.R.Stephen, E.J.Bianco und F.J.Pilgrim, J.Amer.chem.Soc. 77, 1701 (1955) haben dieses Dehydratisierungsreagenz zur Synthese von empfindlichen Steroid-nitrilen eingesetzt.

(4.05 ppm) und drei Methylprotonen (2.82 ppm).

Von beiden Verbindungen wurde ein Massenspektrum aufgenommen. Das Spektrum von **25** (siehe Abb.11) zeigt in Übereinstimmung mit der formulierten Struktur eine Molekülionen-Spitze bei m/e 229. Charakteristisch ist die zunächst erfolgende Eliminierung von CO (m/e 201; 100%) und die Abspaltung einer Methylgruppe (m/e 186). Die mit geringer Intensität registrierten Ionen lassen eine weitere Fragmentierung des Schlüsselbruchstückes m/e 201 möglich erscheinen:



Die im Massenspektrum **23a** auftretenden Schlüsselbruchstücke sprechen für ähnliche Abbauschritte bei dieser Verbindung. Das exakte Molekulargewicht wird durch die Molekülionen-Spitze bei m/e 262 repräsentiert. Typisch sind die bei den Massenzahlen m/e 234, 203 und 175 registrierten Bruchstücke, die durch Abspaltung von Kohlenmonoxyd und eines Methoxycarbonylions gedeutet werden können.



Außerdem treten noch zahlreiche Peaks mit wesentlich geringerer Intensität auf; und zwar bei m/e 247 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$; 4%), m/e 219 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}$; 9%), m/e 187 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3 - \text{O}$; 5%), m/e 160 ($175 - \text{CH}_3$; 10%) und m/e 145 ($175 - \text{CH}_2\text{O}$; 7%).

Beiden Verbindungen ist die im Infrarotspektrum bei $1725/\text{cm}$ registrierte Bande gemeinsam, die der Carbonylgruppe des Lactonringes zugeordnet werden kann. Das IR-Spektrum von **23a** zeigt außerdem eine Carbonylabsorption der Estergruppe bei $1700/\text{cm}$, während für **25** das Auftreten einer Nitril-Valenzschwingungsbande bei $2250/\text{cm}$ charakteristisch ist.

Die UV-Spektren der Verbindungen **22** bis **25** zeigen bei nahezu identischem Kurvenverlauf neben einem Maximum bei etwa 245 nm ein breites Hauptmaximum bei etwa 300 nm . Bei Aufnahme der UV-Spektren in konz. Schwefelsäure wird, wie bei den Verbindungen **5b** und **15a** (s.S.19 und 30) eine ausgeprägte bathochrome Verschiebung unter Ausbildung von drei Maxima bei 263 , 318 und etwa $370\text{--}375\text{ nm}$ gefunden.

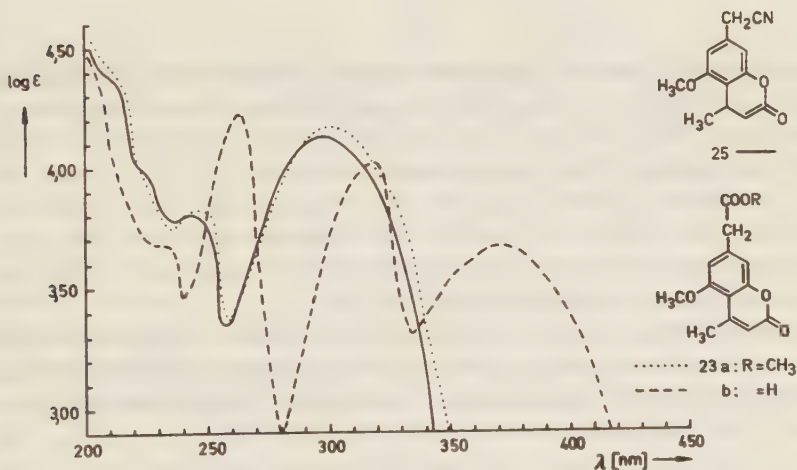
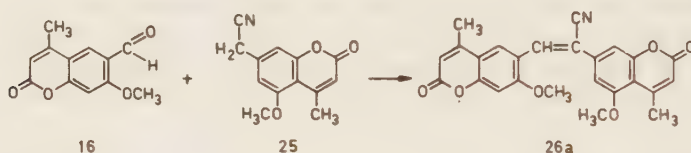


Abb.12: UV-Spektren von **25** (— Methanol); **23a** (..... Methanol) und **23b** (----- konz. Schwefelsäure)

7. Synthese von Bis-cumarinyl-äthen-Derivaten

7.1. Die Darstellung von Verbindungen der Bis-cumarinyl-äthen-reihe sollte nun durch Kondensation des Aldehyds **16** mit dem Nitril **25** im Sinne einer Knoevenagel-Reaktion⁶⁹⁾ erfolgen. Dabei erwies sich die Variante nach Doebner⁷⁰⁾, bei der in Pyridin in Gegenwart von katalytischen Mengen Piperidin gearbeitet wird, als besonders geeignet.



Das nach dem Aufarbeiten erhaltene gelbe Kondensationsprodukt konnte aufgrund der Analysenwerte sowie der spektroskopischen Daten als 1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyan-äthen (**26a**) identifiziert werden.

Im IR-Spektrum von **26a** wird für die Nitrilgruppe eine Valenzschwingungsbande von geringer Intensität bei 2200/cm gefunden. Die bei 1735/cm auftretende Bande kann den Carbonylgruppen der beiden Lactonringe zugeordnet werden.

Beweisend für die Struktur von **26a** ist das NMR-Spektrum, das aus Löslichkeitsgründen nur in Arsentrichlorid aufgenommen werden konnte, der Registrierbereich ist um 20Hz verschoben. Charakteristisch ist das bei 8.49 ppm auftretende Signal, das durch das Proton der Äthylenbrücke hervorgerufen wird. Die Resonanzen bei 8.10, 7.31, 7.06 und 6.95 ppm entsprechen jeweils einem aromatischen Proton. Sie lassen sich in der Reihenfolge zu höherem Feld den vier Protonen a, c, d, b zuordnen. Die Nitrilgruppe bewirkt demnach eine starke paramagnetische Verschiebung der Signale für das Methinproton und für Proton a. Die Resonanzen für Proton c und d zeigen die übliche Aufspaltung durch meta-Kopplung. Die beiden Lactonringprotonen werden durch

69) E.Knoevenagel, Ber.dtsch.chem.Ges. 29, 172 (1896);
Zusammenfassung über Knoevenagel-Kondensationen: G.Jones in
organic Reactions Vol. 15, 204 (1967)

70) O.Doebner, Ber.dtsch.chem.Ges. 33, 2140 (1900): 35, 1137 (1902)
Organikum VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1967
S.446

das Multiplett bei 6.26 ppm angezeigt. Schließlich werden die Methoxylprotonen durch ein Singulett bei 4.07 ppm und zwei Methylgruppen durch die beiden 3-Protonensingulets bei 2.68 und 2.56 ppm registriert.

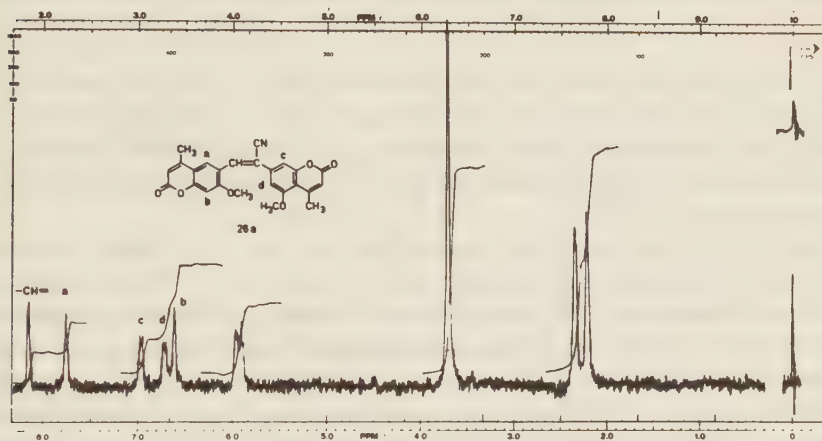
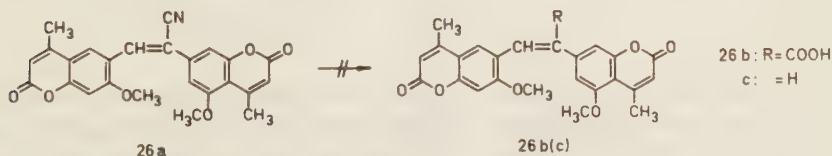


Abb.13: NMR - Spektrum von 26a in AsCl_3 , Reg. Bereich verschoben um 20 Hz

7.2. Das Bis-cumarinyl - Derivat **26a** wurde nun zur Darstellung des gesuchten Bis-cumarinyl-äthens **26c** eingesetzt. Die Abspaltung der Nitrilgruppe sollte in zwei Stufen erfolgen. Im ersten Schritt war die Verseifung zur Carbonsäure **26b** geplant, die dann weiter durch Decarboxylierung in das Äthen **26c** ($\text{R} = \text{H}$) umgewandelt werden sollte.



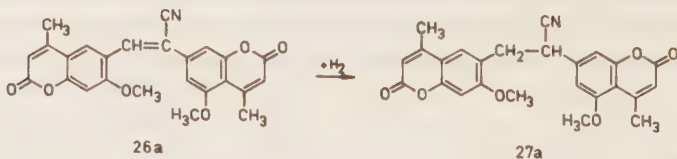
Die mit konz. Alkalien vorgenommene Verseifung verlief zwar unter Ammoniakentwicklung, führte aber nur zu undefinierten, amorphen Hydrolyseprodukten, die weder chromatographisch noch durch Umkristallisation gereinigt werden konnten. Von sauren Verseifungsreagenzien, z.B. konz. bzw. halbkonz. Schwefelsäure in der Kälte oder Wärme, wurde das Nitril **26a** nicht angegriffen.

Diese Ergebnisse stimmen mit Beobachtungen von Mongulsuk et al.¹⁴⁾ überein. Sie erhielten bei der mit sauren oder alkalischen Reagenzien durchgeführten Hydrolyse von Cyanstilben-Derivaten ebenfalls nicht identifizierbare Polymerisationsprodukte. Demnach ist das geplante Bis-cumarinyl-äthen **26c** auch auf diesem Wege nicht zugänglich.

7.3. Die weiteren Versuche sollten nun klären, ob aus dem Nitril **26a** das Bis-cumarinyl-äthan AD dargestellt werden kann. Nach Reduktion der zwischen beiden Ringsystemen stehenden olefinischen Doppelbindung war die Abspaltung der Cyan-gruppe auf dem eben beschriebenen Weg geplant.

Da das Nitril **26a** in allen organischen Solventien nahezu unlöslich war, wurde in einer Pyridinsuspension gearbeitet. Während der katalytischen Hydrierung bei Raumtemperatur unter Verwendung von Palladium auf Kohle löste sich der gelbe Bodenkörper langsam auf und es entstand eine fast farblose Lösung. Um die Bildung von weiterhydrierten Verbindungen (Reduktion der Nitrilgruppe zum Amin sowie Absättigung der olefinischen Doppelbindungen der Pyronringe) zu verhindern, wurde die Hydrierung nach Verbrauch von einem Äquivalent Wasserstoff abgebrochen.

Die Elementaranalysen, der Wasserstoffverbrauch und die optischen Untersuchungen erlaubten eine Formulierung als **27a**.

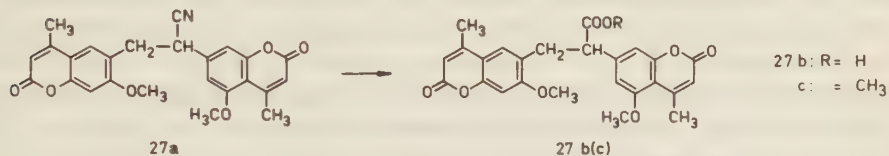


Daß die Cyangruppe und die beiden Lactondoppelbindungen während der Hydrierung nicht angegriffen worden waren, wird durch das IR-Spektrum von **27a** bestätigt. Es zeigt bei 2225/cm die für Nitrile und bei 1720-1730/cm die für Lactoncarbonyle charakteristischen Valenzschwingungsbanden. Das Vorliegen eines ungesättigten Lactonringes gibt sich außerdem durch eine C=C-Valenzschwingungsbande bei 1560/cm zu erkennen.

Im UV-Spektrum unterscheiden sich die beiden Verbindungen **26a** und **27a** in der Lage ihres Maximums beträchtlich: während das Cyan-

äthen **26a** ein breites Maximum bei etwa 360 nm besitzt, wird für das Cyan-äthan **27a** ein Maximum bei 310 nm gefunden (siehe auch Abb.16).

7.4. Das Bis-cumarinyl-cyan-äthan **27a** ließ sich nun durch Erwärmen mit halbkonz. Alkalien unter Ammoniakentwicklung oder durch Kochen mit konz. Schwefelsäure in Eisessig zur entsprechenden Carbon-säure **27b** verseifen.



Das erhaltene Rohprodukt löste sich unter CO₂-Entwicklung in verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und wurde, da es sich durch Umkristallisation nicht reinigen ließ, durch Zugabe von verd. Mineralsäure wieder ausgefällt. **27b** konnte nicht analysenrein gewonnen werden; es wurde zur weiteren Charakterisierung durch Einwirken von Diazomethan in 1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-methoxycarbonyl-äthan (**27c**) übergeführt.

7.4.1. Von besonderem Interesse für die Struktur der an der Äthan-brücke substituierten Bis-cumarinyl-Verbindung **27c** ist ihr NMR-Spektrum.

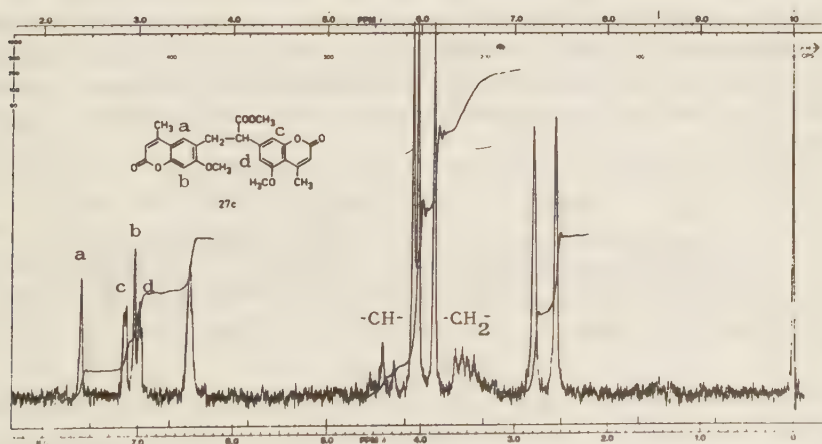
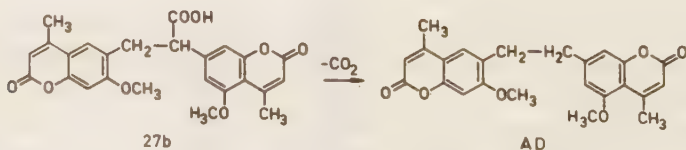


Abb.14: NMR - Spektrum von **27c** in Trifluoressigsäure

Der Übergang von Äthen **26a** (s. Abb. 13, S. 43) zum Äthan **27c** gibt sich durch die Aufspaltung und die chemische Verschiebung der Signale für die Protonen der CH₂- und CH-Gruppe zu erkennen. Sie liegen im Spektrum von **27c** annähernd in einem ABX-System vor. Das CH-Proton absorbiert bei 4.43 ppm, von den zu erwartenden vier Linien fallen die beiden mittleren zusammen. Die Signale der Methylenprotonen (Schwerpunkt bei etwa 3.5 ppm) können als zwei ineinander verschobene AB-Spektren gedeutet werden. Die chemische Verschiebung der übrigen Protonen und ihr Intensitätsverhältnis (siehe Abb. 14) stimmen ebenfalls gut mit der Formulierung **27c** überein.

Die Struktur von **27c** wird außerdem durch die Daten des Massenspektrums bestätigt. Das Molekulargewicht wird durch den Molekülionen-Peak bei der Massenzahl m/e 464 (37%) angezeigt, während das bei m/e 405 (9%) registrierte Bruchstück durch Abspaltung eines Methoxycarbonylions (M⁺ - COOCH₃) erklärt werden kann. Als Schlüsselbruchstück wird ein Ion mit der Masse von 203 gefunden, das durch Fragmentierung der zwischen den beiden Ringsystemen stehenden Äthanbrücke entstanden ist. Die Bildung dieses Fragmentes konnte auch schon im Massenspektrum des unsubstituierten Bis-cumarinyl-äthans **5b** (siehe Abb. 4) beobachtet werden. Die weitere Bruchstückbildung m/e 175 (13%); m/e 173 (12%); m/e 145 (17%); m/e 91 (8%); m/e 77 (5%) erfolgt deshalb wie auf dem für **5b** beschriebenen Weg (s. S. 17).

7.5. Mit der Bis-cumarinyl-äthancarbonsäure **27b**, die in einer über 21 Stufen verlaufenden Synthese zugänglich war, lag nun ein Cumarinsystem mit bewiesener Struktur vor, das dem durch die Formulierung **AD** wiedergegebenen Bis-cumarinyl-äthan entspricht. Beide unterscheiden sich nur durch die an der Äthanbrücke von **27b** sitzende Carboxylgruppe. Zur Darstellung von **AD** versuchte ich deshalb, **27b** zu decarboxylieren.

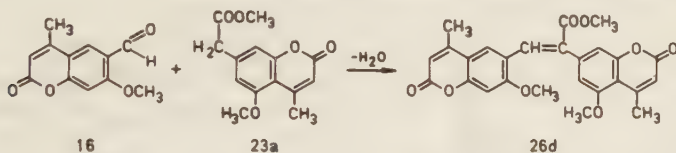


Die Anwendung der üblichen in der Literatur beschriebenen Methoden - Erhitzen in Chinolin, hochsiedenden Kohlenwasserstoffen oder Diphenyläther mit oder ohne Kupferpulver - führte nicht zum Ziel. Negativ verliefen auch die Decarboxylierungsversuche durch trockenes Erhitzen

mit bzw. ohne Kupferpulver. Es wurden stets nur schwarze, kohleähnliche Zersetzungsprodukte isoliert. Auch durch Variation der Versuchsbedingungen gelang es mir nicht, **27b** zum Bis-cumarin AD zu decarboxylieren.

7.6. Im Gegensatz zur Bis-cumarinyl-äthancarbonsäure **27b** sollte die entsprechende Äthencarbonsäure **26b** wegen der olefinischen Doppelbindung Decarboxylierungsreaktionen leichter zugänglich sein. Deshalb wurden weitere Versuche (s.S.43) zur Darstellung dieser Verbindung unternommen.

Zu diesem Zweck setzte ich den Cumarinaldehyd **16** nicht mit dem Nitril **25**, sondern mit dem Cumarinyl-essigsäureester **23a** in Pyridin in Gegenwart von katalytischen Mengen Piperidin um.

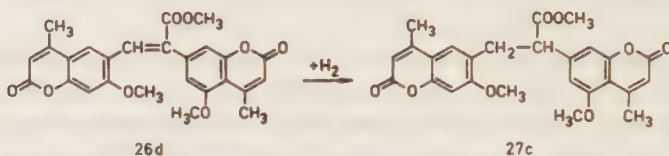


Die längere Reaktionszeit sowie die wesentlich geringere Ausbeute zeigten deutlich, daß die Aktivität der Methylengruppe in **23a** im Vergleich zum entsprechenden Nitril **25** stark herabgesetzt ist. Als Kondensationsprodukt konnte ich eine gelbe, kristalline Verbindung isolieren, die aufgrund der Analysenwerte und der optischen Eigenschaften als 1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-Methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-methoxycarbonyl-äthen **26d** formuliert werden kann.

UV - Spektrum (λ_{max} etwa 350 nm, in Pyridin) und NMR - Spektrum von **26d** zeigen gegenüber den Spektren des Bis-cumarinyl-cyan-äthens **26a** keine wesentlichen Unterschiede.

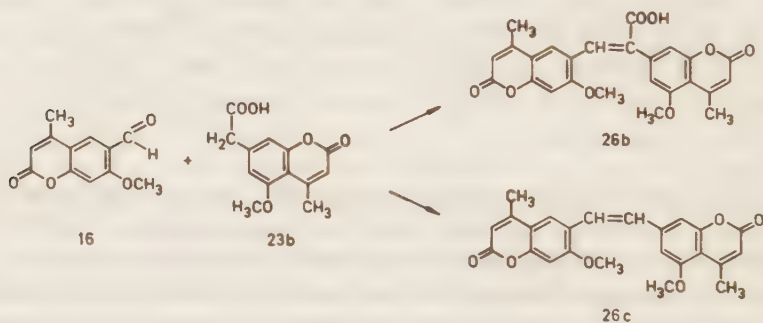
Im NMR - Spektrum von **26d** wird z.B. das olefinische Proton der Äthenbrücke als Singulett bei 8.43 ppm registriert, während im Spektrum von **26a** ein Wert von 8.49 ppm (siehe Abb.13, S.43) gefunden wird.

7.6.1. Einen weiteren Strukturbeweis erbrachte die katalytische Hydrierung des Äthens **26 d** mit Palladium auf Kohle bei Raumtemperatur.



Das erhaltene, farblose Hydrierungsprodukt war mit der auf Seite 45 beschriebenen Verbindung **27 c** identisch.

7.7. Daraufhin setzte ich unter gleichen Reaktionsbedingungen den Aldehyd **16** mit der Cumarinylessigsäure **23 b** um.



Erwartungsgemäß war die Aktivität der Methylenkomponente noch weiter herabgesetzt; nach 16-stündigem Erhitzen der Reaktionspartner in Pyridin/Piperidin im Bombenrohr auf etwa 180° konnte ich in etwa 15 - proz. Ausbeute ein gelbes Rohprodukt isolieren, das zwei Verbindungen enthielt.

Aufgrund der Analysendaten und des IR - Spektrums handelt es sich offensichtlich bei einer dieser Substanzen um die Bis-cumarinyl-äthencarbonsäure **26 b**.

26 b zeigte bis 360° keinen Schmelzpunkt und war in allen organischen Solventien unlöslich. Die Verbindung konnte deshalb weder gereinigt noch spektroskopisch untersucht werden.

7.7.1. Es war zu vermuten, daß das zweite Reaktionsprodukt das durch Decarboxylierung von **26b** entstandene 1-[4-Methyl-7-methoxycumarinyl-(7)]-2-[4-methyl-5-methoxycumarinyl-(7)]-äthen **26c** war. Mit dieser Formulierung stimmen die Werte der Elementaranalyse, das IR-Spektrum und das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 360-65 nm, siehe Abb.16) überein.

Von besonderem Interesse für die Struktur der an der Äthenbrücke unsubstituierten Bis-cumarinyl-Verbindung ist ihr NMR-Spektrum, das in Arsentrichlorid aufgenommen wurde.

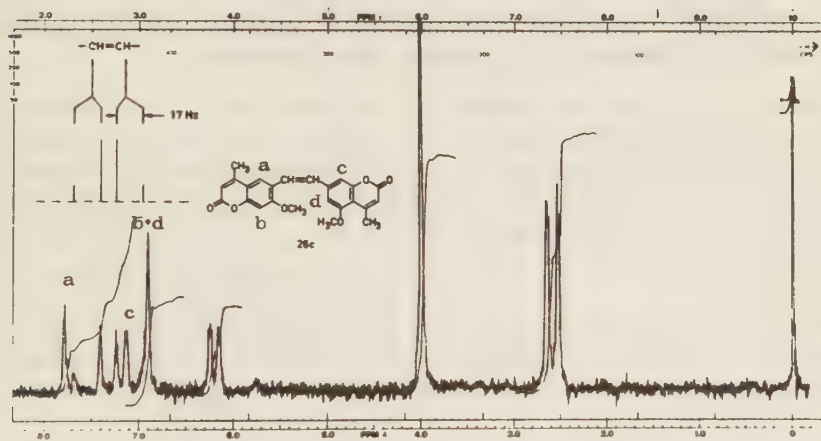


Abb.15: NMR - Spektrum von **26c** in Arsentrichlorid

Die Resonanzen bei 7.78, 7.13 und 6.92 ppm im Verhältnis 1:1:2 entsprechen vier aromatischen Protonen. Charakteristisch sind die Signale für die beiden Äthenprotonen. Infolge gegenseitiger Kopplung spalten ihre Resonanzen zu zwei Dubletts auf; eine der schwächeren Seitenbanden ist unter dem Signal der beiden aromatischen Protonen bei 6.92 ppm verborgen (s. Abb.15 schematisiert). Die beiden Signalgruppen liegen in einem AB-System vor, J_{AB} (17 Hz) und δ_{AB} (21 Hz) sind von vergleichbarer Größe. Die Berechnung[†] ergibt für die chemische Verschiebung der Erückenprotonen-Signale 7.50 und 7.15 ppm. Außerdem werden Resonanzen für die Lactonprotonen bei 6.25 bzw. 6.16 ppm, für die Methoxylgruppen bei 4.03 ppm und für die beiden Methylgruppen bei 2.65 bzw. 2.54 ppm gefunden.

[†]) D.H.Williams und I.Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, 1968, S.101

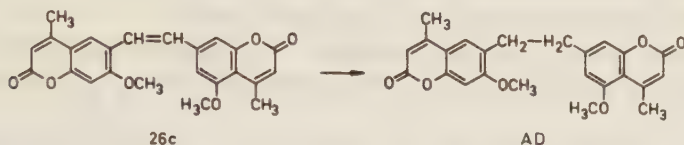
Das Massenspektrum von **26c** zeigt in Übereinstimmung mit der formulierten Struktur eine Molekülionen - Spitze bei der Massenzahl m/e 404.

Die bei anderen Verbindungen beobachteten, charakteristischen Bruchstücke fehlen in diesem Spektrum fast vollständig. Die Intensität der registrierten Ionen, z.B. $M^+ - CH_3$, $M^+ - CO$ bzw. $M^+ - OCH_3$, liegt unter 5% der Molekülionenintensität.

Damit war nach drei vergeblichen Syntheseversuchen (s.S.10,23,43) die Darstellung des 1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-äthens **26c** gelungen.

8. Strukturbeweis für das Bis-cumarinyl-äthan 5 b

8.1. Das Äthen **26 c** sollte nun durch Reduktion der olefinischen Doppelbindung in das entsprechende Bis-cumarinyl-äthan **AD** umgewandelt werden.



Die katalytische Hydrierung mit Palladium auf Kohle in Eisessig wurde nach Verbrauch von 1 Äquivalent Wasserstoff abgebrochen. Die Werte der Elementaranalyse und die spektroskopischen Daten des Hydrierungsproduktes stimmen mit einer Formulierung als **AD** gut überein. Damit war auch die Synthese eines Bis-cumarinyl-äthans mit genau festgelegter Struktur gelungen.

Im UV - Spektrum erkennt man die erfolgte Hydrierung des Bis-cumarinyl-äthens **26 c** zur Äthan-Verbindung **AD** durch die erwartete, hypsochrome Verschiebung von 360-365 nm auf 312 nm. Wie Abb.16 zeigt, ist

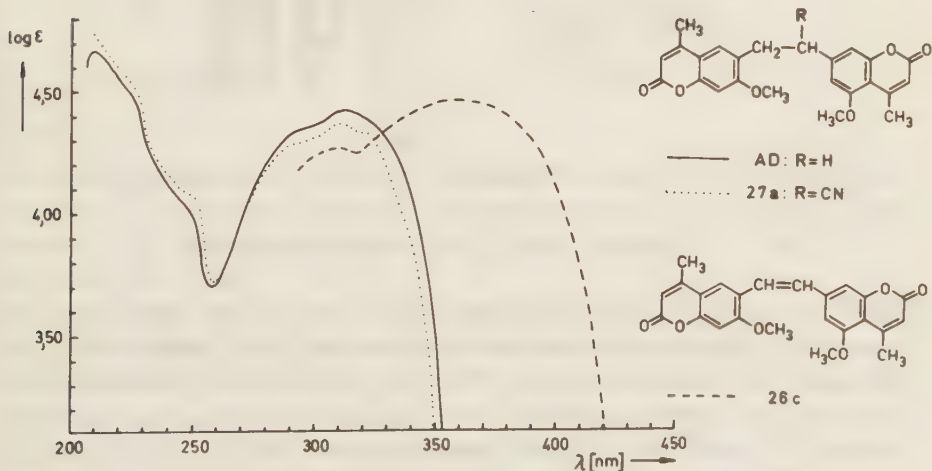


Abb.16: UV - Spektren von AD (Dioxan —); 26c (Pyridin ----) und 27a (Dioxan)

das Spektrum von **AD** fast identisch mit dem der Cyanäthan-Verbindung **27a**.

8.2. **AD** konnte nun mit dem durch Kondensation von 2.4.3'.5'-Tetrahydroxydiphenyläthan (**4a**) und Acetessigester dargestellten Bis-cumarinyl-äthan **5b** verglichen werden. Dadurch sollte eine der 6 möglichen Isomerieformeln **AD**, **BD**, **CD**, **AE**, **BE** und **CE** (s.S.13) dem Kondensationsprodukt **5b** zugeordnet werden. Tatsächlich zeigten die Verbindungen **5b** und **AD** den gleichen Schmelzpunkt von 233°; der Mischschmelzpunkt wurde nicht erniedrigt.

Wie Abb.17 zeigt, sind die IR - Spektren von **5b** und **AD** -ebenso wie die UV - und NMR - Spektren identisch.

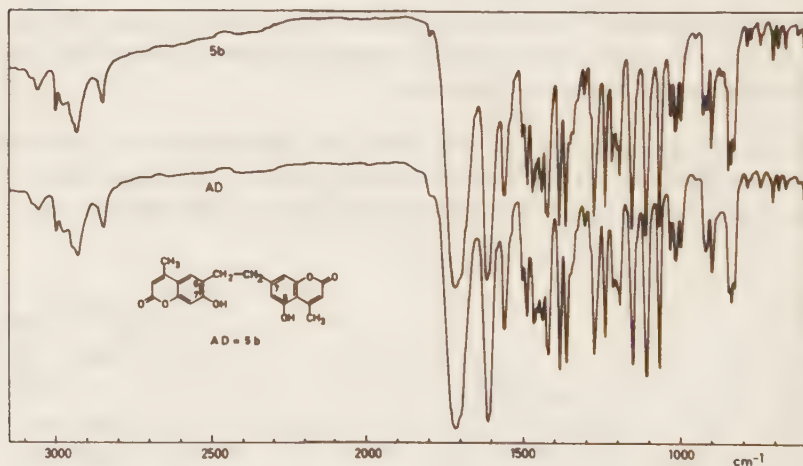


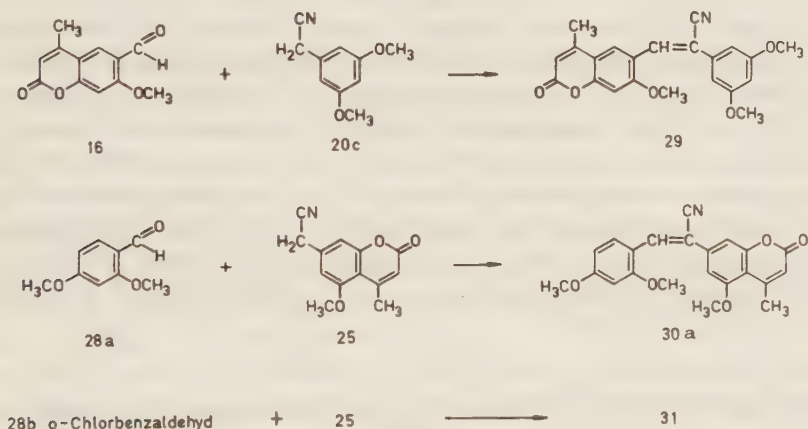
Abb.17: IR - Spektren von **5b** und **AD**

Damit ist bewiesen, daß das Kondensationsprodukt **5b** der Isomerieformel **AD** zugeordnet werden muß. Die übrigen fünf isomeren Formulierungen sind auszuschließen. **5b** ist 1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-äthan. Die auf S.11 zunächst willkürlich vorgeschlagene Struktur von **5b** konnte durch eine unabhängige Totalsynthese bestätigt werden.

9. Synthese von Cumarinyl-äthen - Derivaten

9.1. Durch die folgenden Untersuchungen sollte die Reaktionsfähigkeit des Cumarin-aldehyds **16** und des Cumarin-nitrils **25** bei Kondensationsreaktionen nach Knoevenagel überprüft werden. Dabei war die Darstellung von Cumarinyl-äthen - Derivaten (z.B. **29** und **30a**) geplant, denen ebenfalls ein dem 2.4.5.5'-Tetrahydroxystilben entsprechendes Hydroxylierungsmuster zugrunde liegen sollte.

Ich setzte deshalb den Cumarin-aldehyd **16** mit 3.5-Dimethoxyphenyl-essigsäurenitril **20c** und das Cumarin-nitril **25** mit 2.4-Dimethoxybenzaldehyd **28a** um⁷¹⁾.



Wie ich beweisen konnte, müssen die Reaktionsprodukte als 1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[3.5-dimethoxyphenyl]-2-cyan-äthen (**29**) und als 1-[2.4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyan-äthen (**30a**) formuliert werden.

Bei der Kondensation von o-Chlor-benzaldehyd (**28b**) mit dem Cumarin-nitril **25** entstand in analoger Reaktion und guter Ausbeute das 1-[2-Chlorphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyan-äthen **31**.

71) Darstellung von 4-Styryl-Cumarinen siehe z.B.

A.Mustafa und M.Kamel, J.Amer.chem.Soc. 77, 1829 (1955)

A.Mustafa, M.Kamel u. M.A.Allam, J.Amer.chem.Soc. 78, 4693 (1956)

B.B.Dey und K.K.Row, Quart.J. Indian chem.Soc. 1, 281 (1924)

9.1.1. Im IR - Spektrum der drei Cumarinyl-cyanäthen - Derivate ist die bei 2210-2220/cm auftretende Valenzschwingungsbande der Nitrilgruppe charakteristisch. Den IR - Spektren ist außerdem die bei 1715-1740/cm registrierte Bande gemeinsam, die der Carbonyl-lactongruppe des Cumarinringes zugeordnet werden kann.

Die UV - Spektren zeigen folgende Maxima:

29 : 285 und etwa 360 nm

30a: 245, 293 und 355 nm

31 : 245 (Schulter), 283 und 325 nm

Das Hauptmaximum der Chlorverbindung **31** ist also um 35(30) nm hypsochrom verschoben.

Die NMR - Spektren der Verbindungen **29** und **30 a** (Trifluoressigsäure) zeigen bei 8.30 bzw. 8.54 ppm das typische Signal für jeweils ein Methinproton der trisubstituierten Äthendoppelbindung. Im Spektrum von **29** entsprechen die Resonanzen bei 8.17, 7.07 (3 Protonen) und 6.81 ppm den fünf aromatischen Protonen. Die starke paramagnetische Verschiebung des Signals von Proton 5 kann durch den Einfluß der Nitrilgruppe erklärt werden. Proton 4' (2 benachbarte Methoxylgruppen) absorbiert dagegen bei höherem Feld (6.81 ppm). Die übrigen Protonen zeigen die erwartete chemische Verschiebung: Lactonproton bei 6.59 ppm; 9 Methoxylprotonen bei 4.11 und 4.02 ppm; 3 Methylprotonen bei 2.67 ppm.

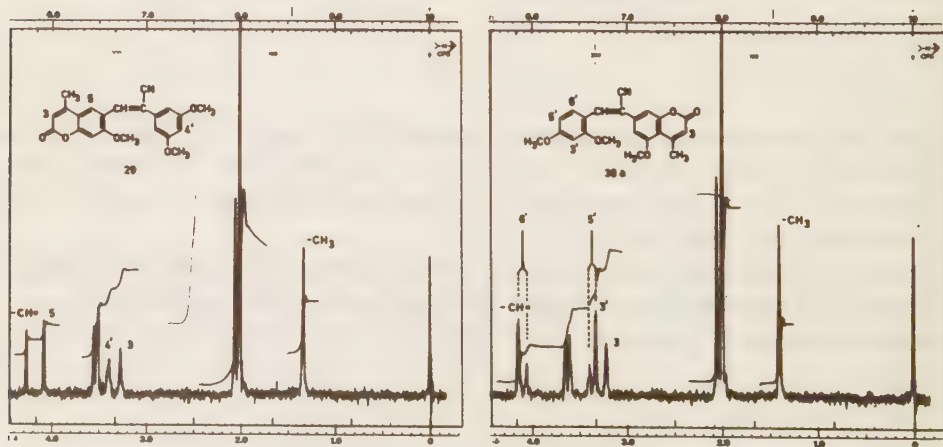
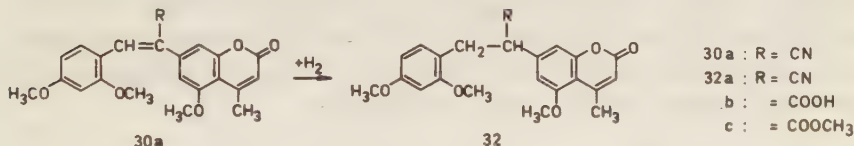


Abb.18: NMR - Spektren von **29** und **30 a** in CF_3COOH (Reg. Bereich 1000)

Im NMR - Spektrum von **30a** sind die Protonen in 5'- und 6'-Stellung in einem AB - System angeordnet. Der Dublettresonanz von Proton 6' bei 8.22 ppm ($J = 9.5$ Hz) ist das Methinprotonensignal bei 8.30 ppm überlagert; das als Dublett bei 6.74 ppm erscheinende Signal von Proton 5' ist teilweise unter der Resonanz des Protons 3' verborgen. Die chemische Verschiebung der übrigen Protonen ist den für **29** gefundenen Werten (s. Abb.18) vergleichbar.

9.2. Die für das Bis-cumarinyl-cyanäthen **26a** beschriebene Reaktionsfolge (s.S.44) sollte nun ebenfalls mit dem Cumarinyl-cyanäthen **30a** durchgeführt werden. Im ersten Reaktionsschritt wurde das Äthen zum entsprechenden Cumarinyl-cyanäthan **32a** reduziert.



Die katalytische Hydrierung (Raumtemperatur, Pyridin, Palladium auf Kohle) wurde nach Verbrauch von einem Äquivalent Wasserstoff abgebrochen. Ich erhielt im Gegensatz zur leuchtend gelb gefärbten Ausgangsverbindung eine farblose Substanz.

Wasserstoffverbrauch, Elementaranalysen und die spektroskopischen Daten erlaubten eine Formulierung als **32a**. Die Nitrilgruppe und die Doppelbindung des Pyronringes sind also bei der Hydrierung nicht angegriffen worden.

Das 1-[2.4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyanäthan **32a** ließ sich durch Erwärmen mit Natronlauge unter Ammoniakentwicklung glatt und in guter Ausbeute zur entsprechenden Äthancarbonsäure **32b** verseifen, die mit Dimethylsulfat zu 1-[2.4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-methoxycarbonyläthan **32c** reagierte.

9.2.1. Die IR - Spektren der so dargestellten Cumarinyl-äthan - Derivate zeigen keine großen Unterschiede; gemeinsam ist ihnen die bei 1720-1730/cm registrierte Bande der Carbonyl-lactongruppe. Die Cyanäthanverbindung **32a** zeigt zusätzlich bei 2235/cm die Valenzschwingungsbande der Nitrilgruppe.

Die erfolgte Hydrierung der Äthendoppelbindung gibt sich auch im UV - Spektrum zu erkennen. Das langwellige Maximum des Äthens **30a** bei 355 nm tritt im Spektrum des Reduktionsproduktes **32a** nicht mehr auf. Das Maximum bei 295 nm ist dagegen erhalten geblieben. Der Kurvenverlauf der UV - Spektren von **32b** und **32c** ist dem von **32a** sehr ähnlich, das Hauptmaximum geringfügig um 5 nm hypsochrom verschoben.

Beweisend für die Struktur der Äthan - Derivate **32a-c** ist im NMR - Spektrum die chemische Verschiebung der aliphatischen Brückenprotonen. Sie sind in einem A_2X - System angeordnet. So wird z.B. die Methylengruppe von **32a** als Dublett bei 3.13 ppm registriert, während das CH - Proton bei 4.15 ppm in Resonanz tritt. Die aromatischen Protonen 6' bzw. 5' liegen in einem AB - System vor, ihre Resonanzen bei 6.97 bzw. 6.40 ppm zeigen die erwartete ortho-Kopplung ($J = 8$ Hz) . Proton 5' spaltet durch m-Kopplung mit dem Proton in 3' - Stellung weiter auf; dem resultierenden Quadruplett ist die Resonanz des 3' - ständigen Protons bei 6.47 ppm überlagert.

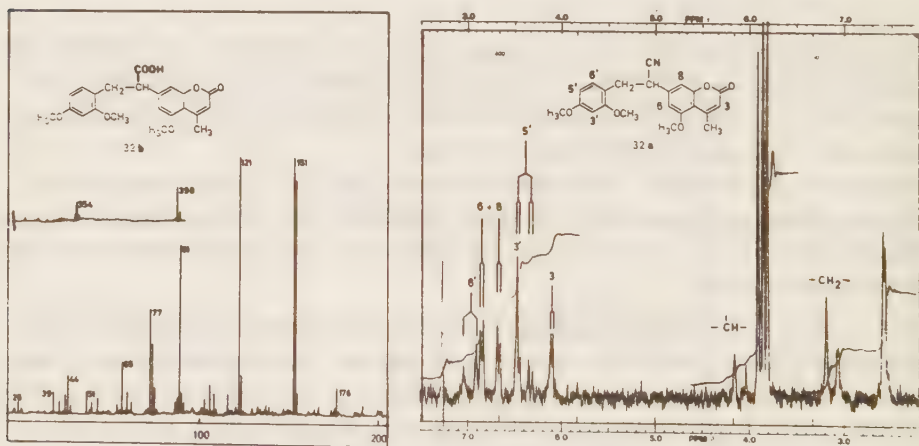
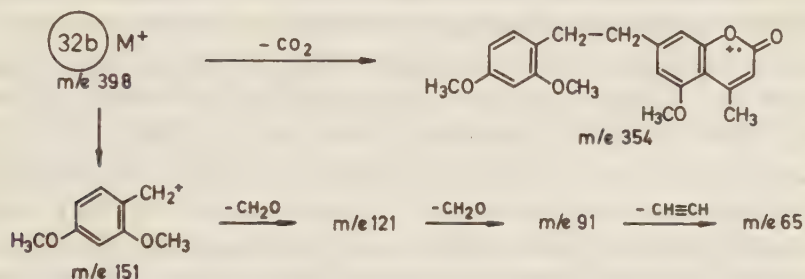


Abb.19: NMR - Spektrum von **32a** und Massenspektrum **32b**

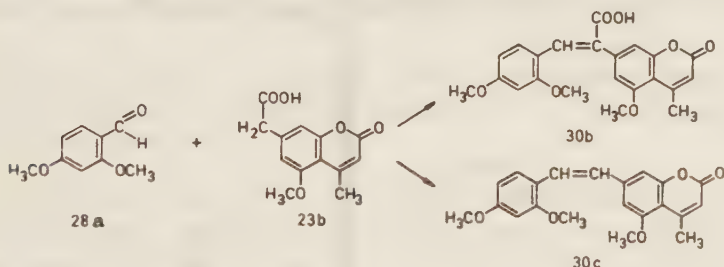
Die NMR - Spektren von **32b** und **32c** sind dem Spektrum von **32a** sehr ähnlich. Zusätzlich wird für **32c** bei 3.65 ppm das Signal der Methyl-estergruppe registriert.

Im Massenspektrum der Cumarinyl-äthan-carbonsäure **32b** wird in Übereinstimmung mit dem berechneten Molekulargewicht bei m/e 398 die

Molekülionen - Spitze gefunden. Das Fragment m/e 354 entsteht daraus durch Abspaltung von CO_2 . Neben dem bei m/e 77 registrierten Phenylkation treten starke Bruchstücke bei m/e 151, 121, 91 und 65 auf; sie können durch Abspaltung eines substituierten Tropyliumions mit der Massenzahl m/e 151, das dann weiter fragmentiert wird, erklärt werden.



9.3. Schließlich versuchte ich, aus 2.4-Dimethoxybenzaldehyd und **23b** an der olefinischen Brücke unsubstituierte Cumarinyl-äthene darzustellen, um sie mit dem Bis-cumarinyl-äthen **26c** vergleichen zu können.

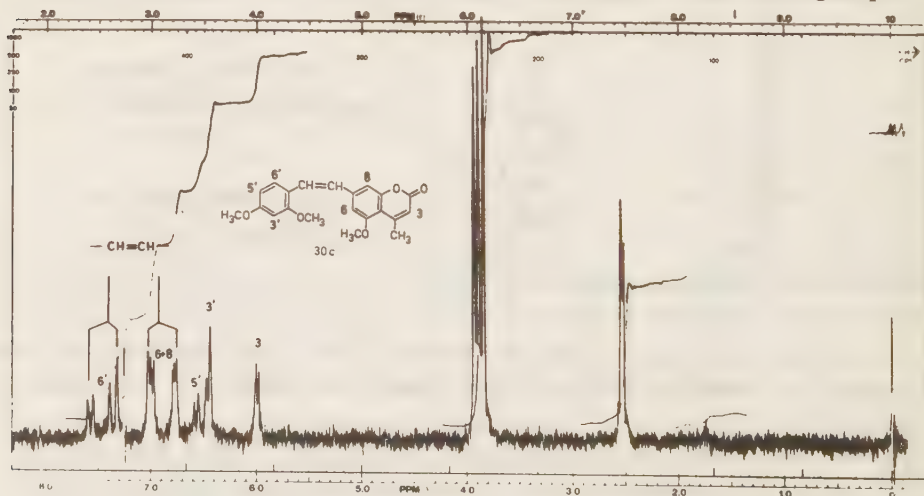


Das isolierte Reaktionsgemisch enthielt zwei gelbe Verbindungen, von denen eine, nämlich **30b** aufgrund ihrer Löslichkeit in verdünnter Natriumhydrogencarbonat-lösung abgetrennt werden konnte. Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit einer Formulierung als 1-[2.4-Dimethoxyphenyl] -2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)] -2-carboxy-äthen (**30b**) überein.

Die zweite Substanz **30c** konnte als 1-[2.4-Dimethoxyphenyl] -2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)] -äthen identifiziert werden.

Die Säure **30b** war demnach teilweise zum unsubstituierten Äthen **30c** decarboxyliert worden. Für diese Annahme gibt es folgende Beweise:

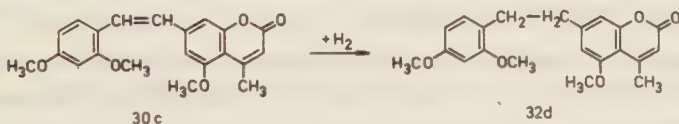
1. **30b** ließ sich durch Erhitzen ohne Lösungsmittel unter CO_2 -Entwicklung in **30c** überführen.
2. Das IR-Spektrum von **30b** zeigt zwischen 2500 und 3000/cm eine breite OH-Valenzschwingung und bei 1670/cm eine für $\alpha\beta$ -ungesättigte Arylcarbonsäuren charakteristische Carbonylschwingung. Diese Banden treten im Decarboxylierungsprodukt **30c** nicht mehr auf.
3. IM UV-Spektrum wird die erfolgte Decarboxylierung durch eine bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums von 335 (**30b**) auf 348 nm (**30c**, beide in Dioxan) angezeigt (siehe Abb.22, S.60).
4. Beweisend für die angenommene Struktur der beiden Verbindungen ist das NMR-Spektrum(Chloroform). Das Methinproton von **30b** wird als Singulett bei 8.63 ppm registriert. Im NMR-Spektrum der Äthenverbindung **30c** sind dagegen die beiden olefinischen Protonen durch zwei Dubletts mit einer berechneten chemischen Verschiebung ⁷²⁾ von 7.43 und 6.93 ppm vertreten. Die gemessene Kopplungskonstante $J = 16$ Hz beweist zugleich die trans-Konfiguration der beiden äthylenischen Wasserstoffatome. Dem bei höherem Feld erscheinenden Dublett sind außerdem die Signale der beiden aromatischen Protonen in 6- und 8-Stellung (6.99 bzw. 6.79 ppm) überlagert. Das orthogekop-



pelte Proton 6' ($J = 9$ Hz) absorbiert bei 7.47 ppm, während die beiden aromatischen Protonen in 3'- und 5'-Stellung durch die Signalgruppe bei 6.52 ppm (Schwerpunkt) wiedergegeben werden. Ferner werden bei 5.99 ppm das Lactonproton, bei 3.95, 3.91 und 3.86 ppm 9 Methylätherprotonen und bei 2.54 ppm (allylische Kopplung $J = 1.5$ Hz) die Methylprotonen registriert.

Im Massenspektrum des Cumarinyl-äthens **30c** wird das errechnete Molekulargewicht durch die Molekülionen-Spitze bei m/e 352 bestätigt. Die bei den bisher beschriebenen Verbindungen (s.S. 17,40,57) beobachteten Bruchstücke treten im Massenspektrum von **30c** nicht auf. Bei der Massenzahl 176 wird lediglich ein doppelt geladenes Molekülion $m/2e$ (Intensität 5%) registriert.

9.4. Die geplante Darstellung einer an der aliphatischen Brücke unsubstituierten Cumarinyl-äthan-Verbindung gelang durch katalytische Hydrierung des Cumarinyl-äthens **30c**.



Nach Verbrauch von einem Äquivalent Wasserstoff erhielt ich als farblose Substanz das 1-[2,4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxycumarinyl-(7)]-äthan **32d**.

9.4.1. Im Massenspektrum von **32d** wird in Übereinstimmung mit dem berechneten Molekulargewicht eine Molekülionen-Spitze bei m/e 354 (38%) gefunden. Die bei m/e 203 (3%) und 151 (100%) registrierten Fragmente können durch Spaltung der Äthanbindung erklärt werden. Das Auftreten des Bruchstückes m/e 203 konnte bereits im Massenspektrum des Bis-cumarinyl-äthans **5b** (s.S.17) beobachtet werden, während der Peak m/e 151 für das Massenspektrum der Cumarinyl-äthancarbonsäure **32b** (s.S.56) charakteristisch ist. Deshalb wird die für **32b** beschriebene Fragmentierung des Ions m/e 151 auch im Massenspektrum von **32d** wiedergefunden. Die für Methyläther typische Formaldehyd-Eliminierung führt über die Sequenz m/e 151 (100%) $\rightarrow$ m/e 131 (34%) $\rightarrow$ m/e 91 (11%) zur Bildung des Tropylium-kations.

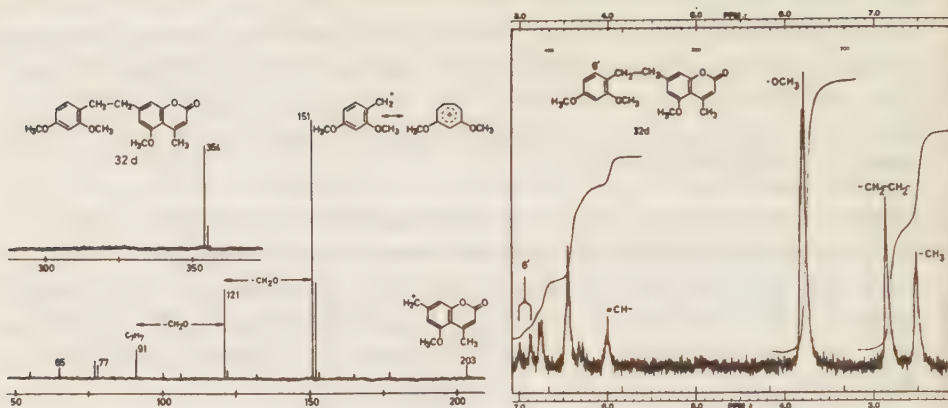


Abb.21: Massenspektrum und NMR - Spektrum (CDCl₃) von **32d**

Charakteristisch im NMR - Spektrum von **32d** ist das bei 2.87 ppm registrierte Singulett, das den in einem A₄-System angeordneten vier Athanprotonen entspricht. Chemische Verschiebung der übrigen Protonen und ihr Verhältnis (5:1:9:3) stimmen mit der für **32d** angenommenen Struktur gut überein.

Im UV - Spektrum von **32d** liegt das Maximum (ca. 300 nm) um etwa 50 nm kürzerwellig als im Spektrum des Äthens **30c** (348 nm, beide in Dioxan).

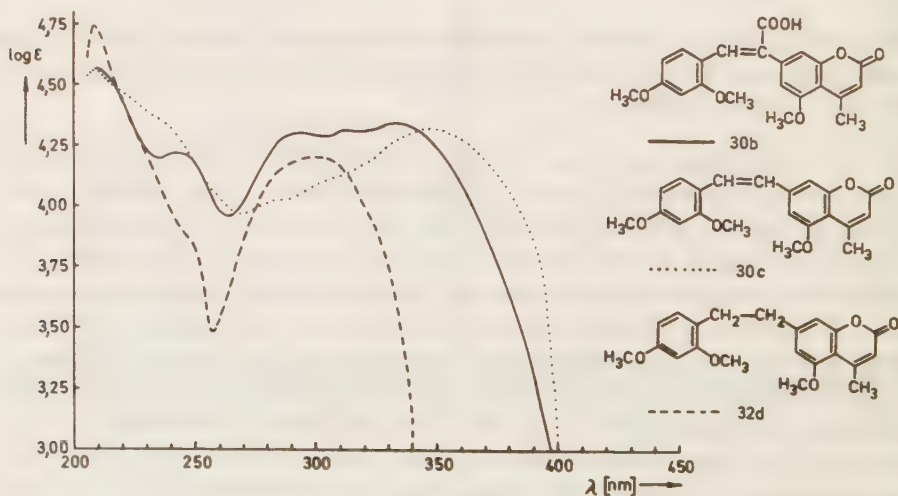


Abb.22: UV - Spektren von **30b** — , **32d** --- und **30c** in Dioxan

EXPERIMENTELLER TEIL

<u>Inhalt:</u>	Seite
Allgemeine Angaben	64
Beschreibung der Versuche	64
Reinigung von 2.4.3'.5'-Tetrahydroxystilben (1a)	64
2.4.3'.5'-Tetramethoxystilben (1b)	65
2.4.3'.5'-Tetraacetoxystilben (1c)	65
2.4.3'.5'-Tetrabenzoyloxystilben (1d)	65
2.4.3'.5'-Tetrahydroxy-diphenyläthan (4a)	65
1.2-Dibrom-1-(2.4-diacetoxyphenyl)-2-(3.5-diacetoxyphenyl)- äthan (7a)	65
2.4.3'.5'-Tetraacetoxystilben (1c)	66
2.4.3'.5'-Tetramethoxy-5.2'-dibrom-diphenyl-äthan (7d)	66
1-[4-Methyl-7-hydroxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-hydroxy- cumarinyl-(7)]-äthan (5a)	67
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy- cumarinyl-(7)]-äthan (5b)	67
1-[4-Methyl-7-acetoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-acetoxy- cumarinyl-(7)]-äthan (5c)	68
1-[4-Methyl-7-methoxy-dihydrocumarinyl-(6)]-2-[4-methyl- 5-methoxy-dihydrocumarinyl-(7)]-äthan (6)	68
4-Methyl-6-carboxy-7-hydroxy-cumarin (14b)	69
4-Methyl-6-methoxycarbonyl-7-methoxy-cumarin (15a)	69
4-Methyl-6-carboxy-7-methoxy-cumarin (15b)	69
4-Methyl-6-chlorcarbonyl-7-methoxy-cumarin (15c)	70
4-Methyl-6-carbamoyl-7-methoxy-cumarin (15d)	70
4-Methyl-6-formyl-7-methoxy-cumarin (16)	71
2-Brom-3.5-dimethoxy-toluol (17b) und	
2.4-Dibrom-3.5-dimethoxy-toluol (18d)	71

3.5-Dimethoxybenzylcyanid (20c)	72
3.5-Dihydroxyphenylessigsäure (21a)	73
3.5-Dimethoxyphenylessigsäureamid (21c)	73
3.5-Dihydroxytoluol (11a)	74
4-Methyl-5-hydroxy-7-carboxymethyl-cumarin (22b)	74
4-Methyl-5-hydroxy-7-carbomethoxymethyl-cumarin (22a)	75
4-Methyl-5-hydroxy-7-carbamoylmethyl-cumarin (22c)	75
4-Methyl-5-methoxy-7-carbomethoxymethyl-cumarin (23a)	76
4-Methyl-5-methoxy-7-carboxymethyl-cumarin (23b)	76
4.7-Dimethyl-5-methoxy-cumarin (24)	76
4-Methyl-5-methoxy-7-chlorcarbonylmethyl-cumarin (23c)	77
4-Methyl-5-methoxy-7-carbamoylmethyl-cumarin (23d)	77
4-Methyl-5-methoxy-7-cyanmethyl-cumarin (25)	78
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyanäthen (26a)	79
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyanäthan (27a)	79
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-carboxy-äthan (27b)	80
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-methoxycarbonyl-äthan (27c)	80
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-carboxy-äthen (26b)	81
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-äthen (26c)	81
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-äthan (AD)	81
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-methoxycarbonyl-äthen (26d)	82
1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-(3.5-dimethoxyphenyl)-2-cyan-äthen (29)	82

	Seite
1-(2.4-Dimethoxyphenyl)-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]- 2-cyan-äthen (30a)	83
1-(2-Chlorphenyl)-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]- 2-cyan-äthen (31)	83
1-(2.4-Dimethoxyphenyl)-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]- 2-cyan-äthan (32a)	84
1-(2.4-Dimethoxyphenyl)-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]- 2-carboxy-äthan (32b)	84
1-(2.4-Dimethoxyphenyl)-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]- 2-methoxycarbonyl-äthan (32c)	85
1-(2.4-Dimethoxyphenyl)-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]- 2-carboxy-äthen (30b)	85
1-(2.4-Dimethoxyphenyl)-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]- äthen (30c)	85
1-(2.4-Dimethoxyphenyl)-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]- äthan (32d)	86

Allgemeine Angaben:

Schmelzpunkte: Lindström-Gerät, nicht korrigiert (in $^{\circ}\text{C}$).

UV - Spektren: Zeiss-Photometer M 4 Q II (in den angegebenen Lösungsmitteln).

IR - Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 421 (in KBr).

NMR - Spektren⁺): Varian-Gerät A 60 A (Tetramethylsilan als innerer Standard in den angegebenen Lösungsmitteln), chemische Verschiebung in ppm (δ - Skala).

Massenspektren⁺⁺): Hitachi-Perkin-Elmer-Massenspektrometer RMU-6D und Varian M 66, TO4-Ionenquelle, Ionisationsspannung 70 eV.

Molekulargewichte: Mechrolab Vapor Pressure Osmometer 301 A (in den angegebenen Lösungsmitteln).

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

Beschreibung der Versuche:

Reinigung von 2.4.3.5'-Tetrahydroxystilben⁹⁾ (1a)

100 g gepulvertes "Puag Haad" (Thailand, Distrikt Ubol) wurden in 1 ltr Äther gelöst, mit 5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vak. eingeengt. Mehrmaliges Umkristallisieren des braunen, halb-kristallinen Rückstandes aus etwa 2 ltr Wasser ergab das Dihydrat von 1a, feine, gelbliche Nadeln, Schmp. $202-205^{\circ}$ (Sintern ab 180°). Schmp. (Lit.⁹⁾): $203-208^{\circ}$. Ausbeute 70-75%. Der in Äther unlösliche Rückstand (15-20%) bestand aus Holzfasern und anderen pflanzlichen Bestandteilen. Durch Erhitzen im Wasserstrahl-Vak. auf 100° über P_{2}O_{5} wurde 1a kristallwasserfrei erhalten.

Die Darstellung der Derivate 1b-d und 4a-c erfolgte nach den von Mongulsuk u. Mitarb.¹⁴⁾ bzw. Barnes u. Gerber⁹⁾ angegebenen Vorschriften.

⁺) Herrn Dr. K. Rehse (Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin) danke ich für seine Hilfe bei der Interpretation der NMR - Spektren.

⁺⁺) Herrn Dr. Jantos (Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster) und Herrn Dr. Förster (Organisch-Chemisches Institut der Freien Universität Berlin) danke ich für die Aufnahmen der Massenspektren.

2.4.3'.5'-Tetramethoxystilben (1b)

aus 1a durch **Umsetzung** mit Dimethylsulfat in Aceton in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat. Aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 83-84°, Schmp. (Lit.): 84°. Ausbeute 90%. NMR - Spektrum s. Abb. 1.

2.4.3'.5'-Tetraacetoxystilben (1c)

wurde durch Erhitzen von 1a mit Acetanhydrid in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat dargestellt. Farblose Kristalle aus Äthanol, Schmp. 143-144°, Schmp. (Lit.¹⁴) 142°. Ausbeute 95%.

2.4.3'.5'-Tetrabenzoyloxystilben (1d)

entstand durch Umsetzung von 1a mit Benzoylchlorid in Pyridin. Farblose Nadeln aus Dioxan/Wasser, Schmp. 193° = Lit. Schmp.¹⁴).

2.4.3'.5'-Tetrahydroxy-diphenyläthan¹⁴ (4a)

wurde durch katalytische Hydrierung von 1a in Äthanol mit Wasserstoff und Pd/C (10%) bei Raumtemperatur erhalten. Aus Wasser farblose Nadeln in Form des Dihydrates, Schmp. 94-96°, die beim Erhitzen i. Vak. auf 70° in kristallwasserfreies 4a übergehen. Schmp. 162°, Schmp. (Lit.) 160°. Ausbeute nahezu quantitativ.

$C_{14}H_{14}O_4 \cdot 2H_2O$ (282.3) Ber. C 59.57 H 6.43 Gef. C 59.53 H 6.65

$C_{14}H_{14}O_4$ (246.3) Ber. C 68.28 H 5.73 Gef. C 68.29 H 5.68

Die aus 4a dargestellten Tetramethoxy- bzw. Tetraacetoxystilben 4b und 4c schmolzen in Übereinstimmung mit den Literaturangaben bei 51-52° bzw. 75°. NMR - Spektrum von 4b s. Abb. 1.

1.2-Dibrom-1-[2.4-diacetoxyphenyl]-2-[3.5-diacetoxyphenyl]-äthan (7a)

Methode A: 4.2 g 4c wurden in 30 ml absolutem CCl_4 mit 3.6 g N-Bromsuccinimid und 300 mg Dibenzoylperoxyd 2 Std. rückfließend erhitzt. Der nach Eiskühlung erhaltene Kristallbrei wurde abgesaugt und getrocknet. Er enthielt 7 und Succinimid, das durch mehrmaliges Waschen mit warmem Wasser in Lösung gebracht wurde. Umkristallisation des Rückstandes aus Tetrachloräthylen oder $CHCl_3$ /Petroläther ergab 7;

farblose Kristalle, Schmp. 169-170°. Ausbeute 4.9 g (86%).

UV (Methanol): kein Maximum oberhalb 210 nm.

IR (KBr): OAc 1720, 1180-1210; Phenyl 1605, 1500/cm.

NMR - Spektrum: siehe Abb.6.

Methode B: 4.1 g 1c wurden in 1 ltr CCl₄ unter Erwärmen gelöst, in mehreren Portionen mit 3.2 g Brom in 50 ml CCl₄ versetzt und 2 Std. dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt. Nach Eiskühlung begann sich 7 kristallin abzuscheiden, die CCl₄-Lösung wurde auf 50 ml eingeeengt, der Niederschlag abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Aus Tetrachloräthylen farblose Kristalle, identisch mit der nach Methode A erhaltenen Verbindung.

C ₂₂ H ₂₀ O ₈ Br ₂ (572.2)	Ber. C 46.18 H 3.52 Br 27.93
	Gef. C 46.05 H 3.69 Br 28.96
	Mol. Gew. 569, 573(Chloroform)

2.4.3'.5'-Tetraacetoxystilben (1c)⁹⁾

570 mg 7a wurden in 200 ml Aceton gelöst, auf 50° erwärmt und in kleinen Portionen mit einer wäßrigen KJ-Lösung versetzt. Die durch das freigesetzte Jod braungefärbte Lösung wurde durch hinzugetropfte, wäßrige Natriumthiosulfat-Lösung entfärbt und solange mit wenig KJ-Lösung versetzt, bis die Jodausscheidung beendet war. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurden 100 ml Wasser hinzugefügt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose, derbe Nadeln, Schmp. 142-143°, Ausbeute 320 mg (78%), identisch mit dem durch Acylieren von 1a dargestellten Tetraacetat 1c.

IR (KBr): OAc 1760, 1190-1210; Phenyl 1600, 1575, 1495; CH=CH 1630/cm.
NMR (CDCl₃): Phenyl und CH=CH 6.8-7.1 (7 H,m), 7.58 (1 H,d, J=9.5 Hz); OCOCH₃ 2.33 (3H,s), 2.28 (9H,s) ppm.

C ₂₂ H ₂₀ O ₈ (412.4)	Ber. C 64.08 H 4.89	Gef. C 64.39 H 4.94
--	---------------------	---------------------

2.4.3'.5'-Tetramethoxy-5.2'-dibrom-diphenyl-äthan (7d)

3 g 4b wurden in 40 ml absolutem CCl₄ mit 3.6 g N-Bromsuccinimid und 100 mg Dibenzoylperoxyd vorsichtig auf dem Wasserbad bis zur einsetzenden Reaktion erwärmt. Nach Erhitzen am Rückfluß (30 Min.) wurde das gebildete Succinimid abfiltriert und mit 100 ml heißem CCl₄ ge-

waschen. Das zur Trockne eingeeengte Filtrat (gelbes Öl) ergab nach Kühlen kristallines 7d. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 109-110°, Ausbeute 3.5 g (76%).

UV (Methanol): λ max 287,205 nm; (ϵ = 70800, 76800)

IR (KBr): Phenyl 1575, 1500; 1280, 1200, 1155/cm

NMR- Spektrum: siehe Abb.6

$C_{18}H_{20}O_4Br_2$ (460.2)	Ber. C 46.98 H 4.38 Br 34.73
	Gef. C 46.48 H 4.54 Br 36.47
	Mol. Gew. 464, 458 ($CHCl_3$)

1-[4-Methyl-7-hydroxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-hydroxy-cumarinyl-(7)]-äthan (5a)

28.2 g 4a wurden in kleinen Portionen unter Rühren und äußerer Eiswasserkühlung in eine auf 0-3° gekühlte Mischung von 30 ml Acetessigester und 250 ml 80 proz. Schwefeläure eingetragen und bis zur vollständigen Lösung gerührt. Nach 20 std. Stehen wurde die zu einem gelben Kristallbrei erstarrte Mischung in etwa 4 ltr Eiswasser gegeben, der Niederschlag scharf abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen; aus Dimethylformamid farblose Kristalle, Schmp. 352-355°. Ausbeute 30 g (80%).

UV (konz. H_2SO_4): λ max 358, 265, 205 nm (ϵ = 18600, 14800, 43700)

IR (KBr): OH 3000-3500; Cumarin 1670-1690; Phenyl 1610, 1500/cm

$C_{22}H_{18}O_6$ (378.4)	Ber. C 69.84 H 4.76	Gef. C 69.82 H 4.82
---------------------------	---------------------	---------------------

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-äthan (5b)

Zu einer Suspension von 11.4 g 5a in 200 ml Dimethylformamid wurde unter kräftigem Umschwenken eine ätherische Diazomethan-Lösung gegeben (hergestellt aus 20 g Nitrosomethylharnstoff, 70 ml 40 proz. KOH und 200 ml Äther). Nach etwa 5 Std. war die Stickstoffentwicklung beendet und aus der braun-grünen Lösung begann sich 5b abzuscheiden. Nach 2 tägigem Stehen wurde i. Vak. auf 50 ml eingeeengt und die Lösung mit 500 ml Wasser versetzt. Der abgesaugte, mit verd. NaOH und Wasser gewaschene Niederschlag wurde aus Eisessig umkristallisiert. Aus viel Acetonitril unter Zusatz von Aktivkohle wurde 5b

analysenrein erhalten; farblose, feine Nadeln, Schmp. 233°. Ausbeute 12.2 g (75%).

UV-, IR-, NMR- und Massenspektrum siehe Abb. 5, 17, 2 und 4.

$C_{24}H_{22}O_6$ (406.4) Ber. C 70.93 H 5.46
Gef. C 70.85 H 5.43 Mol. Gew. 406 (Massensp.)

1-[4-Methyl-7-acetoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-acetoxy-cumarinyl-(7)]-äthan (5c)

3.8 g 5a wurden mit 25 ml Acetanhydrid und 5 g wasserfreiem Natriumacetat 3 Std. zum Sieden erhitzt. Die kalte Mischung wurde auf 200 ml Eiswasser gegossen und der abgesaugte Niederschlag mehrmals aus Dimethylformamid umkristallisiert; farblose Kristalle, Schmp. 245°, Ausbeute 4.2 g (91%).

UV (Eisessig): λ max 312, 280 nm (ϵ = 17400, 23000).

IR (KBr): Lacton 1720; Phenyl 1620; OAc 1760, 1200/cm

NMR (CF_3COOH): Phenyl 7.73 (1H,s), 7.36 (1H,s), 7.34 und 7.08 (jeweils 1H,d, J = 2 Hz); Lacton 6.59 (2H,m); CH_2-CH_2 3.17 (4H,s); CH_3 2.71 (3H,d, J = 1 Hz), 2.59 (3H,d, J = 1Hz) ; $OCOCH_3$ 2.55 (6H,s) ppm

$C_{26}H_{22}O_8$ (462.5) Ber. C 67.53 H 4.80
Gef. C 67.72 H 4.94

1-[4-Methyl-7-methoxy-dihydrocumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-dihydrocumarinyl-(7)]-äthan (6)

1 g 5b wurden in 100 ml Eisessig mit 200 mg Pd/Aktivkohle (10%) bei etwa 50° unter kräftigem Schütteln mit Wasserstoff hydriert. Nach 4 Std. waren 2 Äquivalente Wasserstoff verbraucht, der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung zur Trockne eingengt und der Rückstand zunächst aus Methanol, dann aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 162-163°. Ausbeute 800 mg (80%).

IR (KBr): Lacton 1760-1765; Phenyl 1620, 1585, 1495/cm

UV-, NMR- und Massenspektrum siehe Abb. 5, 3 und 4

$C_{24}H_{26}O_6$ (410.5) Ber. C 70.23 H 6.38
Gef. C 70.10 H 6.49 Mol. Gew. 410 (Massensp.)

4-Methyl-6-carboxy-7-hydroxy-cumarin (14 b)

Die Darstellung von 14b erfolgte nach der für 5a angegebenen Vorschrift aus 15 g 2.4-Dihydroxybenzoesäure, 15 ml Acetessigester und 90 ml 80 proz. Schwefelsäure. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 286-288°, Ausbeute 4.2 g (19%).

Wurde die Kondensation bei 50° ausgeführt, so erhielt man 6.1 g 14b (28%). Shah et al.⁴³⁾ geben für 14b einen Schmp. von 284-285° an.

4-Methyl-6-methoxycarbonyl-7-methoxy-cumarin (15 a)

Zunächst wurde nach der von Shah et al.⁴³⁾ angegebenen Methode durch Kondensation von 2.4-Dihydroxybenzoesäuremethylester⁷³⁾ mit Acetessigester in 80 proz. Schwefelsäure 4-Methyl-6-methoxycarbonyl-7-hydroxy-cumarin (14a) dargestellt. Schmp. 212-213°, Schmp. (Lit.) 212-214°, Ausbeute 70%.

Die Hydrolyse von 14a zu 14b ließ sich durch gutes Kühlen der Reaktionsmischung (Eis/Kochsalz, Innentemperatur zwischen -5 und 0°) vermeiden.

IR (KBr): OH 3300-3500; Carbonyl 1725, 1670; Phenyl 1620 1580/cm.

NMR (CF₃COOH): Phenyl 8.48 (1H,s), 7.05 (1H,s); Lacton 6.48 (1H,s);
COOCH₃ 4.15 (3H,s); CH₃ 2.61 (3H,d, J=1Hz) ppm.

14a wurde dann mit Dimethylsulfat in Aceton in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat zu 15a methyliert⁴³⁾. Schmp. 186-188° = Lit.-Schmp. ; Ausbeute 90%.

UV (Methanol): λ max 321, 241, 210 nm; (ϵ = 15500, 22900, 30900).

IR(KBr): Lacton 1735, 1555; Ester 1705; Phenyl 1620, 1500/cm.

NMR (CDCl₃): Phenyl 8.09 (1H,s), 6.87 (1H,s); Lacton 6.18 (1H,m);
OCH₃ 3.99 (3H,s), 3.95 (3H,s); CH₃ 2.45 (3H,d, J=1Hz)ppm

4-Methyl-6-carboxy-7-methoxy-cumarin (15 b)

2.5 g 15a, 100 ml Aceton und 50 ml n-Natronlauge wurden 6 Std. rückfließend erhitzt. Das Aceton wurde i. Vak. abdestilliert und 15b durch Zugabe von 30 ml konz. HCl ausgefällt. Nach 2 stdg. Stehen wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und

73) A.Baeyer, Liebigs Ann.Chem. 372, 85 (1910)

mit wenig Alkohol gewaschen. Aus Eisessig farblose Kristalle, Schmp. 277-278°, Ausbeute 2 g (85%).

UV(Eisessig): λ max 320, 295 (sh), 245 nm; (ϵ = 12600, 8300, 22400).
(konz. H₂SO₄): λ max 350, 310, 267, 251, 215 nm; (ϵ = 11800, 5500, 12300, 18200, 17000).

IR (KBr): OH 3200-3330; Carbonyl 1730; Phenyl 1605, 1425/cm.

NMR (CF₃COOH): Phenyl 8.68 (1H,s), 7.22 (1H,s); Lacton 6.53 (1H,m);
OCH₃ 4.25 (3H,s); CH₃ 2.64 (3H,d, J=1Hz) ppm.

C ₁₂ H ₁₀ O ₅ (234.2)	Ber. C 61.54 H 4.30
	Gef. C 61.52 H 4.64

4-Methyl-6-chlorcarbonyl-7-methoxy-cumarin (15c)

4.7 g 15b wurden in 100 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 20 ml über roten Phosphor gereinigtem Thionylchlorid versetzt und 30 Min. schwach erwärmt. Dann erhitze man 30 Min. zum Sieden, destillierte die flüchtigen Anteile ab und kristallisierte den gelblichen Rückstand mehrmals aus absolutem Xylol um. Farblose Nadeln, Schmp. 221-223°; Ausbeute 3.5 g (70%).

23.4 g 15b, 400 ml absolutes Methylenchlorid und 23 g Phosphorpentachlorid wurden 5 Std. rückfließend erhitzt. Unter Gelbfärbung ging 15b langsam in Lösung, 15c schied sich gleichzeitig in Form von glänzenden Blättchen ab. Nach beendeter HCl-Entwicklung ließ man im Kühlschrank auskristallisieren, saugte ab und erhielt nach mehrmaligem Waschen mit absolutem Äther sehr reines 15c. Ausbeute 23.5 g (93%).

IR (KBr): COCl 1765; Lacton 1720; Phenyl 1610, 1495/cm.

C ₁₂ H ₉ ClO ₄ (252.7)	Ber. C 57.05 H 3.59 Cl 14.03
	Gef. C 57.05 H 3.70 Cl 13.62

4-Methyl-6-carbamoyl-7-methoxy-cumarin (15d)

Eine warme Lösung von 250 mg 15b in 100 ml absolutem Dioxan wurde durch 15 min. Einleiten mit gasförmigem Ammoniak gesättigt. Nach 1 Std. vertrieb man das Lösungsmittel i. Vak., brachte das NH₄Cl durch Zugabe von 100 ml Wasser in Lösung und saugte vom ausgefallenen 15d ab. Farblose Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 283-284°; Ausbeute 200 mg (86%).

IR (KBr): NH_2 3460, 3160; Lacton 1635; Amid 1685, 1620; Phenyl 1590, 1490/cm.

NMR (CF_3COOH): Phenyl 8.74 (1H,s), 7.27 (1H,s); Lacton 6.58 (1H,s); OCH_3 4.27 (3H,s); CH_3 2.68 (3H,s) ppm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233.2) Ber. C 61.80 H 4.75 N 6.01
Gef. C 61.64 H 4.94 N 6.02

4-Methyl-6-formyl-7-methoxy-cumarin (16)

7.5 g scharf getrocknetes 15c, 750 ml über Natrium und anschließend über Natriumhydrid getrocknetes Xylol, 1.5 g Pd/BaSO_4 (5%)⁵⁰⁾ und 0.4 ml "Chinolin-S"⁵¹⁾ wurden in einem 1 ltr. Dreihalskolben (Intensivkühler, 2 Calciumchlorid-Trockenrohre, Vibromischer mit hohlem Mischerschiff zum Einleiten) bei einer Ölbadtemper. von 150-160° mit über konz. H_2SO_4 getrocknetem Wasserstoff hydriert. Nach 8-10 Std. war die HCl -Gasentwicklung beendet, man filtrierte siedendheiß vom Katalysator ab, wusch gut mit heißem absolut. Xylol nach und ließ die gelbe Lösung über Nacht im Kühlschrank stehen. Die abgeschiedenen, gelblichen Kristalle wurden abgesaugt (Rohausbeute etwa 75%, Schmp. 247-250°) und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Analysenreines, farbloses 16 vom Schmp. 260-261° erhielt man durch Umlösen aus Acetonitril unter Aktivkohlezusatz. Ausbeute bei mehreren Ansätzen zwischen 55 und 65%.

UV (H_2SO_4): λ max 373, 295, 220 nm; (ϵ = 6310, 22400, 18200).

UV-, IR-, NMR- und Massenspektrum siehe Abb. 9, 7 und 8.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (218.2) Ber. C 66.05 H 4.62
Gef. C 65.79 H 4.61 Mol.Gew. 218 (Massensp.)

2-Brom-3.5-dimethoxy-toluol (17 b) 57,58) und

2.4-Dibrom-3.5-dimethoxy-toluol (18 d) 59,60)

7.5 g 3.5-Dimethoxytoluol (dargestellt aus 3.5-Dihydroxytoluol und Dimethylsulfat in Aceton in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat⁷⁴⁾) wurden in 50 ml absolut. Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 9 g N-Bromsuccinimid und 300 mg Dibenzoylperoxyd versetzt und 15 Min.

74) S.Ludwinowski und J.Tambor, Ber.dtsch.chem.Ges. 39, 4037 (1906)

auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurden 100 ml CCl_4 hinzugefügt, vom Succinimid abgesaugt, gut mit heißem CCl_4 nachgewaschen und das Filtrat zur Trockne **eingengt**. Beim Behandeln des festen Rückstandes mit kaltem Alkohol ging 17b in Lösung. 18d wurde abgesaugt, das Filtrat wiederum eingengt und der Rückstand in siedendem Petroläther aufgenommen. Beim Kühlen im Aceton/Trockeneis-Bad kristallisierte 17b aus. Farblose Kristalle, Schmp. 52-53°, Schmp. (Lit.) 57°, Ausbeute etwa 7.0 g (60%).

IR (KBr): 1595, 1470, 1345, 1210, 1170, 1100, 820/cm.

NMR (CDCl_3): Phenyl 6.42 u. 6.33 (jeweils 1H,d, J=2.5 Hz); OCH_3 3.85 (3H,s), 3.77 (3H,s); CH_3 2.38 (3H,s) ppm.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br}$ (231.1)	Ber. C 46.78 H 4.80 Br 34.58
	Gef. C 46.18 H 4.59 Br 36.51
	Mol. Gew. 232, 228 (Aceton)

18d ergab nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 168-169° = Lit. Schmp.⁶⁰). Ausbeute 900 mg (6%).

IR (KBr): 1585, 1460, 1330, 1220, 1090, 805/cm.

NMR (DMFA-d_7): Phenyl 6.81 (1H,s); OCH_3 3.96 (6H,s); CH_3 2.58 (3H,s) ppm.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$ (310.0)	Ber. C 34.87 H 3.25 Br 51.56
	Gef. C 35.23 H 3.36 Br 52.74
	Mol. Gew. 311, 307 (Aceton)

3,5-Dimethoxybenzylcyanid (20 c) ⁶⁵⁾

In Anlehnung an die von Bülow u. Riess⁶¹⁾ angegebene Vorschrift reagierte 3,5-Dihydroxybenzoesäure (19a) nach der Dimethylsulfat/Kaliumcarbonat-Methode in Aceton zum 3,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (19b), Schmp. 41-42°, Schmp. (Lit.) 41°; Ausbeute 92%.

IR (KBr): Ester 1730/cm.

19b wurde nach Huisgen⁶²⁾ (siehe auch^{63,64)}) mit 0.6 Mol LiAlH_4 in absolutem Äther zum 3,5-Dimethoxybenzylalkohol 20a reduziert. Schmp. 48-49° = Lit. Schmp., aus Benzol/Petroläther farblose Kristalle Ausbeute 97%.

IR (KBr): OH 3500 (breit), 1015; Phenyl 1605, 1470/cm.

NMR (CDCl_3): Phenyl 6.3-6.5 (3H,m); CH_2 4.57 (2H,s); OCH_3 3.77 (6H,s); OH 2.12 (1H,s) ppm.

20a lieferte nach Adams⁶⁵⁾ mit Thionylchlorid in Äther 3.5-Dimethoxybenzylchlorid (20b); Schmp. 46-47°, Schmp. (Lit.) 46°, aus Ligroin farblose Kristalle; Ausbeute 88%.

IR (KBr): Phenyl 1610-1620, 1475/cm.

20b wurde mit NaCN in Äthanol zu 3.5-Dimethoxybenzylcyanid 20c umgesetzt; Nadeln aus Ligroin; Schmp. 53-54° = Lit. Schmp.⁶⁵⁾, Ausbeute 85%.

IR (KBr): CN 2225; Phenyl 1620, 1490/cm.

3.5-Dihydroxyphenylelessigsäure (21a)⁵³⁻⁵⁵⁾

59 g 20c, 300 ml Eisessig und 300 ml HJ (d = 1.7) wurden in einem mit aufsteigender Kolonne versehenen Rundkolben langsam zum Sieden erwärmt. Das gebildete Methyljodid wurde abdestilliert (Sdp. 40-42.5°; Ausbeute an CH₃J etwa 90%) und die Lösung nach einer Reaktionszeit von 16 Std. i. Vak. nahezu zur Trockne eingengt. Der dunkelbraune, halb-kristalline Rückstand (21a und NH₄J) wurde mit 1.5 ltr. Äther ausgezogen, die verbleibenden Salze in wenig Wasser gelöst und mit insgesamt etwa 4 ltr. Äther mehrmals erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit wenig Natriumsulfit-Lösung zur Entfernung von Jod gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingengt. Man nahm in wenig Wasser auf, erwärmte mit Aktivkohle und engte nach Filtration wiederum bis zur Trockne ein. Das zunächst erhaltene Öl wurde durch mehrmaliges Abdestillieren mit Benzol zur Kristallisation gebracht; das feste Rohprodukt (Schmp. 122-124°) kann durch Umkristallisieren aus Essigester/Chloroform gereinigt werden. Farblose Kristalle, Schmp. 127-128°, Schmp. (Lit.)⁵⁵⁾ 128-128.5°; Ausbeute 46.0 g (82%).

3.5-Dimethoxyphenylelessigsäureamid (21c)

Nach der von Theilacker⁵⁴⁾ angegebenen Vorschrift reagierte 21a in absolutem, mit Salzsäuregas gesättigtem Methanol zu 3.5-Dimethoxyphenylelessigsäuremethylester 21b; farblose Blättchen aus Wasser; Schmp. 110-111° = Lit. Schmp.⁵⁴⁾; Ausbeute 85%.

12.5 g 21b wurden unter Umschwenken in 50 ml konz. Ammoniak (25%) gelöst. Nach 12 Std. wurde die rotgefärbte Lösung zur Trockne eingengt und der Rückstand aus wenig Wasser umkristallisiert. Die röt -

lichen Kristalle konnten durch Säulenchromatographie (neutrales Al_2O_3 , Laufmittel Äthanol) analysenrein erhalten werden. 21c : farblose Kristalle aus Wasser, Schmp. $187-189^\circ$; Ausbeute 9.6 g (84%).

IR (KBr): NH 3370-3385, 3150-2280; Amid 1680, 1610/ cm .

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): Phenyl 6.13 (3H,s); CH_2 3.30 (2H,s); NH_2 8.98 (2H,s, Austausch mit D_2O); OH 7.23, 6.73 (2H, breit, Austausch mit D_2O) ppm.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$ (167.2)	Ber. C 57.48 H 5.43 N 8.38
	Gef. C 57.67 H 5.29 N 8.32
	Mol. Gew. 173/174 (Aceton)

3.5-Dihydroxytoluol (11a)

0.01 Mol 20a oder 20b wurden mit 10 ml Eisessig und 10 ml HJ ($d=1.97$) 1 Std. zum gelinden Sieden erhitzt. Aufarbeitung und Isolierung erfolgte wie für 21a beschrieben. Nach Umkristallisieren aus Toluol oder Chloroform farblose Nadeln, Schmp. $105-107^\circ$. Ausbeute etwa 75%. Keine Schmelzpunktdepression mit käuflichem 11a (Merck); identische IR - Spektren.

IR (KBr): OH 3400-3450; Phenyl 1605, 1485/ cm .

NMR (Aceton- d_6): Phenyl 6.18 (3H,s); CH_3 2.18 (3H,s); OH 7.76 (2H,s) ppm.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ (124.1)	Ber. C 67.73 H 6.50
	Gef. C 67.20 H 6.46
	Mol. Gew. 124, 123 (Aceton)

4-Methyl-5-hydroxy-7-carboxymethyl-cumarin (22 b)

16.8 g 21a wurden unter Rühren und äußerer Eiswasser-Kühlung (Innentemperatur zwischen 0 und 3°) in eine Mischung von 120 ml 80 proz. Schwefelsäure und 15 ml Acetessigester eingetragen. Nach Stehen über Nacht wurde die gelb-braune Lösung vorsichtig in etwa 2 ltr. Eiswasser gegossen, der ausgefallene, gelbliche Niederschlag abgesaugt, mit viel Wasser säurefrei gewaschen und aus 30 proz. Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. $264-266^\circ$, Ausbeute 14.5 g (62%).

UV (Eisessig): λ max 298, 250 nm; (ϵ = 12300, 6920).

IR (KBr): OH 2700-3500; Carbonyl 1725, 1670; Phenyl 1605, 1505/cm.

$C_{12}H_{10}O_5$ (234.2) Ber. C 61.54 H 4.30
Gef. C 60.48 H 4.53

4-Methyl-5-hydroxy-7-carbomethoxymethyl-cumarin (22a)

5 g 21b wurden wie für 22b angegeben unter Eiskühlung (Innentemperatur zwischen 0 und 3°) mit 4.5 ml Acetessigester in 30 ml 80 proz. Schwefelsäure kondensiert und aufgearbeitet. Der abgesaugte und gut gewaschene Niederschlag wurde in gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung aufgeschlämmt und 1 Std. gerührt. 22b ging unter CO_2 -Entwicklung in Lösung, ungelöstes 22a wurde abgesaugt. Nach Ansäuern des gelben Filtrats mit Salzsäure fiel 22b als farbloser Niederschlag vom Schmp. 262-264° aus. Ausbeute 3.4 g (53%).

Der Rückstand 22a wurde mit etwa 30 ml Äthanol ausgekocht und filtriert. Nach längerem Stehen schied sich 22a in feinen, verfilzten Nadeln ab. Schmp. 194-198°, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol auf 200-201° stieg. Ausbeute 950 mg (14%).

UV (Methanol): 299, 253 nm; (ϵ = 13500, 7950)

IR (KBr): OH 3150-3200; Cumarin 1720, 1620; Phenyl 1600, 1505/cm.

NMR (CF_3COOH): Phenyl 6.99 (1H,s), 6.88 (1H,s); Lacton 6.45 (1H,s);
 CH_2COOCH_3 3.93 (3H,s), 3.85 (2H,s); CH_3 2.82 (3H,s)
ppm.

$C_{13}H_{12}O_5$ (248.2) Ber. C 62.90 H 4.87
Gef. C 62.99 H 4.90

4-Methyl-5-hydroxy-7-carbamoylmethyl-cumarin (22c)

8.4 g 21c wurden mit 12 ml Acetessigester in 50 ml 80 proz. H_2SO_4 wie für 22b angegeben umgesetzt und aufgearbeitet. Der abgesaugte, gut gewaschene Niederschlag 22c ergab nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Äthanol 8.7 g (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 295-300° (Zers.).

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233.2) Ber. C 61.80 H 4.75 N 6.01
Gef. C 61.05 H 4.73 N 5.80

4-Methyl-5-methoxy-7-carbmethoxymethyl-cumarin (23 a)

Zu einer heißen Lösung von 4.7 g 22b in 250 ml trockenem Aceton gab man 20 g gut gepulvertes, wasserfreies K_2CO_3 , ließ unter Rühren 5 ml Dimethylsulfat hinzutropfen und erhitze die gelbe Reaktionsmischung 8 Std. unter Rückflußkühlung. Man saugte dann heiß vom K_2CO_3 ab, das mit siedendem Aceton mehrmals ausgewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. bis auf etwa 30 ml abdestilliert; nach Zugabe von 250 ml Wasser wurde das gelbe Rohprodukt 23a (Schmp. $155-160^\circ$) abgesaugt und zunächst aus Toluol, dann aus Tetrachloräthylen umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. $162-162.5^\circ$; Ausbeute 4.5 g (90%).

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ 300, 243 nm; ($\epsilon = 14450, 6610$).

IR (KBr): Cumarin 1730, 1615; Phenyl 1605, 1490; Ester 1700/cm.

NMR - Spektrum siehe Abb.11; Massenspektrum siehe S.40.

$C_{14}H_{14}O_5$ (262.3)	Ber. C 64.12 H 5.38
	Gef. C 64.11 H 5.25
	Mol. Gew. 262 (Massenspektrum)

4-Methyl-5-methoxy-7-carboxymethyl-cumarin (23 b)

3.8 g 23a, 60 ml Aceton und 50 ml n-Natronlauge wurden 4 Std. rückfließend erhitzt. Nach Abdampfen des Acetons i. Vak. wurde die filtrierte, gelbe Lösung zunächst mit 150 ml konz. Salzsäure, dann mit 100 ml Wasser versetzt. 23b schied sich kristallin ab, wurde abgesaugt und unter Zusatz von Aktivkohle aus Äthanol umkristallisiert. Feine, verfilzte Nadeln vom Schmp. $221-222^\circ$; Ausbeute 3.4 g (95%).

IR (KBr): OH 2900-3050; Lacton 1730; 1615, 1225, 1115/cm.

UV - Spektrum siehe Abb.12; NMR-Spektrum siehe Abb.10

$C_{13}H_{12}O_5$ (248.2)	Ber. C 62.90 H 4.87
	Gef. C 62.96 H 4.77

4.7-Dimethyl-5-methoxy-cumarin (24)

750 mg 23b, 5 ml frisch destilliertes Chinolin und 750 mg Kupferbronze wurden im Ölbad 15 Min. auf etwa 210° erhitzt. Nach Filtrieren und Waschen des Kupferpulvers mit Chloroform wurde die braun-schwarze Lösung mit 100 ml Petroläther versetzt, der ausgefallene Niederschlag

IR (KBr): OH 2700-3500; Carbonyl 1725, 1670; Phenyl 1605, 1505/cm.

$C_{12}H_{10}O_5$ (234.2) Ber. C 61.54 H 4.30
Gef. C 60.48 H 4.53

4-Methyl-5-hydroxy-7-carbmethoxymethyl-cumarin (22a)

5 g 21b wurden wie für 22b angegeben unter Eiskühlung (Innentemperatur zwischen 0 und 3°) mit 4.5 ml Acetessigester in 30 ml 80 proz. Schwefelsäure kondensiert und aufgearbeitet. Der abgesaugte und gut gewaschene Niederschlag wurde in gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung aufgeschlämmt und 1 Std. gerührt. 22b ging unter CO_2 -Entwicklung in Lösung, ungelöstes 22a wurde abgesaugt. Nach Ansäuren des gelben Filtrats mit Salzsäure fiel 22b als farbloser Niederschlag vom Schmp. 262-264° aus. Ausbeute 3.4 g (53%).

Der Rückstand 22a wurde mit etwa 30 ml Äthanol ausgekocht und filtriert. Nach längerem Stehen schied sich 22a in feinen, verfilzten Nadeln ab. Schmp. 194-198°, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol auf 200-201° stieg. Ausbeute 950 mg (14%).

UV (Methanol): 299, 253 nm; (ϵ = 13500, 7950)

IR (KBr): OH 3150-3200; Cumarin 1720, 1620; Phenyl 1600, 1505/cm.

NMR (CF_3COOH): Phenyl 6.99 (1H,s), 6.88 (1H,s); Lacton 6.45 (1H,s);
 CH_2COOCH_3 3.93 (3H,s), 3.85 (2H,s); CH_3 2.82 (3H,s)
ppm.

$C_{13}H_{12}O_5$ (248.2) Ber. C 62.90 H 4.87
Gef. C 62.99 H 4.90

4-Methyl-5-hydroxy-7-carbamoylmethyl-cumarin (22c)

8.4 g 21c wurden mit 12 ml Acetessigester in 50 ml 80 proz. H_2SO_4 wie für 22b angegeben umgesetzt und aufgearbeitet. Der abgesaugte, gut gewaschene Niederschlag 22c ergab nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Äthanol 8.7 g (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 295-300° (Zers.).

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233.2) Ber. C 61.80 H 4.75 N 6.01
Gef. C 61.05 H 4.73 N 5.80

4-Methyl-5-methoxy-7-carbomethoxymethyl-cumarin (23 a)

Zu einer heißen Lösung von 4.7 g 22b in 250 ml trockenem Aceton gab man 20 g gut gepulvertes, wasserfreies K_2CO_3 , ließ unter Rühren 5 ml Dimethylsulfat hinzutropfen und erhitzte die gelbe Reaktionsmischung 8 Std. unter Rückflußkühlung. Man saugte dann heiß vom K_2CO_3 ab, das mit siedendem Aceton mehrmals ausgewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. bis auf etwa 30 ml abdestilliert; nach Zugabe von 250 ml Wasser wurde das gelbe Rohprodukt 23a (Schmp. 155-160°) abgesaugt und zunächst aus Toluol, dann aus Tetrachloräthylen umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 162-162.5°; Ausbeute 4.5 g (90%).

UV (Methanol): λ max 300, 243 nm; (ϵ = 14450, 6610).

IR (KBr): Cumarin 1730, 1615; Phenyl 1605, 1490; Ester 1700/cm.

NMR - Spektrum siehe Abb.11; Massenspektrum siehe S.40.

$C_{14}H_{14}O_5$ (262.3)	Ber. C 64.12 H 5.38
	Gef. C 64.11 H 5.25
	Mol. Gew. 262 (Massenspektrum)

4-Methyl-5-methoxy-7-carboxymethyl-cumarin (23 b)

3.8 g 23a, 60 ml Aceton und 50 ml n-Natronlauge wurden 4 Std. rückfließend erhitzt. Nach Abdampfen des Acetons i. Vak. wurde die filtrierte, gelbe Lösung zunächst mit 150 ml konz. Salzsäure, dann mit 100 ml Wasser versetzt. 23b schied sich kristallin ab, wurde abgesaugt und unter Zusatz von Aktivkohle aus Äthanol umkristallisiert. Feine, verfilzte Nadeln vom Schmp. 221-222°; Ausbeute 3.4 g (95%).

IR (KBr): OH 2900-3050; Lacton 1730; 1615, 1225, 1115/cm.

UV - Spektrum siehe Abb.12; NMR-Spektrum siehe Abb.10

$C_{13}H_{12}O_5$ (248.2)	Ber. C 62.90 H 4.87
	Gef. C 62.96 H 4.77

4.7-Dimethyl-5-methoxy-cumarin (24)

750 mg 23b, 5 ml frisch destilliertes Chinolin und 750 mg Kupferbronze wurden im Ölbad 15 Min. auf etwa 210° erhitzt. Nach Filtrieren und Waschen des Kupferpulvers mit Chloroform wurde die braun-schwarze Lösung mit 100 ml Petroläther versetzt, der ausgefallene Niederschlag

abgesaugt, mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und mehrmals aus Acetonitril umkristallisiert. Die erhaltenen, farblosen Kristalle (Schmp. $146-147^{\circ}$, Ausbeute 30 mg = 5%) zeigten mit authentischem 24 keine Schmelzpunktdepression; die IR - Spektren waren identisch.

Die Vergleichprobe 24 wurde durch Kondensation von 3,5-Dihydroxytoluol (11a) und Acetessigester⁴⁰⁻⁴²⁾ und anschließender Methylierung mit Dimethylsulfat nach der Aceton/Kaliumcarbonat-Methode⁶⁷⁾ dargestellt.

UV (Methanol): λ max 304, 251 nm; (ϵ = 14450, 6610).

IR (KBr): 1710, 1690, 1605, 1490, 1240, 1120/cm.

NMR - Spektrum siehe Abb.10

$C_{12}H_{12}O_3$ (204.2)	Ber. C 70.58	H 5.92
	Gef. C 70.49	H 6.09

4-Methyl-5-methoxy-7-chlorcarbonylmethyl-cumarin (23 c)

Eine Suspension von 3 g 23b, 50 ml trockenem Methylenchlorid und 3 ml gereinigtem Thionylchlorid wurde 14 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß erwärmt. Man gab absoluten Äther bis zur einsetzenden Trübung hinzu und erhielt nach Stehen im Kühlschrank 2.8 g 23c (88%); orange-farbene Nadeln vom Schmp. $166-168^{\circ}$.

23c ist äußerst feuchtigkeitsempfindlich, so daß auf eine weitere Reinigung verzichtet wurde.

$C_{13}H_{11}ClO_4$ (266.7)	Ber. C 58.41	H 4.16	Cl 13.30
-----------------------------	--------------	--------	----------

4-Methyl-5-methoxy-7-carbamoylmethyl-cumarin (23 d)

Methode A: In eine Lösung von 2.7 g 23c (Rohprodukt) in 100 ml absol. Tetrahydrofuran wurde unter Umschwenken 15 Min. Ammoniakgas eingeleitet. Nach 1 Std. wurde das gebildete Ammonchlorid durch Zugabe von 200 ml Wasser gelöst, der verbleibende, gelbliche Niederschlag 23d abgesaugt und aus 30 proz. Methanol unter Aktivkohlezusatz umkristallisiert. Analysenreines 23d erhielt man durch Umlösen aus Wasser. Farblose, feine Nadeln, Schmp. $221-223^{\circ}$; 2.3 g (93%).

Methode B: Zu einer Suspension von 5.8 g 22c in 150 ml Dimethylformamid gab man unter gutem Umschwenken eine ätherische Diazomethan-Lösung (hergestellt aus 10 g Nitrosomethylharnstoff, 35 ml 10 proz. KOH und 100 ml Äther). Nach etwa 3 Std. war die Stickstoffentwicklung beendet, man ließ die nun klare Lösung, aus der sich 23d kristallin abzuscheiden begann, 2 Tage bei Raumtemperatur stehen und zog dann den Äther und einen Teil des Dimethylformamids i. Vak. ab. Nach Zugabe von 250 ml Wasser wurde 23d abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute 4.7 g (76%).

UV (Methanol): λ max 302, 244 nm; (ϵ = 14450, 6610)

(H_2SO_4) : λ max 371, 318, 264 nm; (ϵ = 6030, 12000, 20900)

IR (KBr): NH 3380-3400, 3170-3190; Amid 1695, 1675; Cumarin 1710-1720, 1550; Phenyl 1610, 1485/cm.

NMR (CF_3COOH): Phenyl 7.11, 6.99 (je 1H,s); Lacton 6.45 (1H,s);
 OCH_3 4.05 (3H,s); CH_2 3.97 (2H,s); CH_3 2.82 (3H,s)ppm

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (247.3) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.67
 Gef. C 63.27 H 5.27 N 5.80

4-Methyl-5-methoxy-7-cyanmethyl-cumarin (25)

Methode A: 370 mg 23d und 5 ml über rotem Phosphor destilliertes Thionylchlorid wurden 3 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, i. Vak. zur Trockne eingeengt und mehrmals aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Farblose, lange Nadeln vom Schmp. 214-215°; Ausbeute 45 mg (13%).

Methode B: 15 g 23d, 12.5 g p-Toluolsulfochlorid und 150 ml absolut. Pyridin wurden unter Feuchtigkeitsausschluß und gelegentlichem Umschwenken im Wasserbad auf 65-70° erwärmt. Nach 45 Min. versetzte man die nun klare, rot-braune Lösung mit 30 ml warmem Wasser, ließ auskristallisieren und verdünnte den erhaltenen Kristallbrei mit 200 ml Wasser. Das abgesaugte, mit verdünnter HCl und Wasser gewaschene und dann getrocknete Rohprodukt 23d (12.6 g = 90% in Form von braunen, verfilzten Nadeln) wurde unter Aktivkohlezusatz einmal aus Xylol, dann mehrmals aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 215-216°; Ausbeute 10.6 g (76%).

IR (KBr): CN 2250; Lacton 1725, 1620, 1555; Phenyl 3065, 1610, 1590.

NMR (CF_3COOH): Phenyl 7.13, 7.01 (jeweils 1H,s); Lacton 6.48 (1H,s);
 OCH_3 4.08 (3H,s); CH_2 4.05 (2H,s); CH_3 2.82 (3H,s)

UV- und Massenspektrum s. Abb. 12 und 11

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229.2)	Ber. C 68.11 H 4.84 N 6.11
	Gef. C 68.14 H 4.86 N 6.10
	Mol. Gew. 229 (Massenspektrum)

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyanäthan (26 a)

1.10 g 16, 1.15 g 25, 50 ml absol. Pyridin und 15 Tropfen Piperidin wurden unter **Feuchtigkeitsausschluß** **zwei** Std. auf 100° erwärmt. Man gab 10 ml Wasser hinzu und saugte kalt vom ausgeschiedenen 26a ab. Aus m-Dichlorbenzol gelbe Kristalle vom Schmp. 304-306°; Ausbeute 1.7 g (79%).

UV (Pyridin): λ max 370-360 nm; (ϵ = 19100)

IR (KBr): CN 2200; Lacton 1730-1740; Phenyl 1610, 1490/cm.

NMR - Spektrum siehe Abb. 13

$C_{25}H_{19}NO_6$ (429.4)	Ber. C 69.92 H 4.46 N 3.26
	Gef. C 69.26 H 4.45 N 3.29

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyanäthan (27 a)

1.07 g (26a) wurden mit 200 mg Pd/C (10%) in 200 ml sorgfältig gereinigtem Pyridin⁷⁵⁾ suspendiert und bei Raumtemperatur unter kräftigem Schütteln mit Wasserstoff reduziert. Im Verlauf der Hydrierung (45 Min.) löste sich der gelbe Bodenkörper langsam auf und man erhielt nach Abfiltrieren des Katalysators und Nachwaschen mit Pyridin eine nahezu farblose Lösung. Die nach Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende, gelbliche Kristallmasse wurde mit wenig Methanol digeriert. Umlösen aus Xylol-Dimethylformamid oder Eisessig ergab 0.8 g (74%) farbloses 27a vom Schmp. 279-281°.

UV (Dioxan): λ max 310. 210 nm; (ϵ = 22900, 45700).

IR (KBr): CN 2225; Cumarin 1720-1730, 1560/cm.

$C_{25}H_{21}NO_6$ (431.4)	Ber. C 69.60 H 4.91 N 3.25
	Gef. C 69.98 H 5.27 N 3.73

75) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1967
S.630

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-carboxy-äthan (27b)

430 mg 27a wurden mit 7.5 ml 40 proz. Kalilauge unter Umschwenken vorsichtig erwärmt. Nach etwa 10 Min. wurde die nun klare, gelbe Lösung mit 5 ml Wasser verdünnt und 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Ammoniak-Entwicklung wurde 27b durch Zugabe von 30 ml konz. Salzsäure und 30 ml Wasser ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute Rohprodukt: 400 mg (89%), bräunliche Kristalle, die bei etwa 110° sintern und bei 150-160° eine klare Schmelze ergeben.

Die weitere Reinigung durch Umkristallisation gelang nicht, die Analysenwerte und das stark hygroskopische Verhalten von 27b deuten auf wechselnden Kristallwassergehalt hin. 27b wurde durch Veresterung zu 27c charakterisiert.

IR (KBr): OH 2900-3600; Carbonyl 1670-1720; Phenyl 1605/cm.

$C_{25}H_{22}O_8$ (450.4)	Ber. C 66.66 H 4.92
	Gef. C 53.45 H 4.71

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-methoxycarbonyl-äthan (27c)

Eine Lösung von 100 mg 27b in 10 ml Dimethylformamid wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung (Überschuß) versetzt. Nach beendeter Stickstoffentwicklung begann sich 27c kristallin abzuscheiden. Nach 2 tåg. Stehen engte man i. Vak. ein, versetzte mit 50 ml Wasser und saugte 27c ab. Farblose Kristalle aus Dimethylformamid/Äthanol vom Schmp. 260-261°; Ausbeute 70 mg (68%).

IR (KBr): 1725, 1610, 1110/cm.

NMR - Spektrum siehe Abb.14;

Massenspektrum: m/e 464 (37%), 405 (9%), 203 (100%), 202 (8%), 175 (13%), 173 (12%), 145 (17%), 117 (5%), 115 (12%), 91 (8%), 77 (5%), 43 (8%).

$C_{26}H_{24}O_8$ (464.5)	Ber. C 67.23 H 5.21
	Gef. C 67.40 H 5.42
	Mol. Gew. 464 (Massenspektrum)

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-carboxy-äthen (26 b)

und

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-äthen (26 c)

1.09 g 16, 1.24 g 23b, 20 ml absol. Pyridin und 3 ml absol. Piperidin wurden 16 Std. im Bombenrohr auf etwa 180° erhitzt. Der beim Kühlen erhaltene, gelbe Niederschlag (etwa 450 mg = 23%) wurde abgesaugt, mit Pyridin gewaschen und getrocknet. Beim Behandeln des Rohproduktes mit wenig siedendheißem Dimethylformamid ging 26c in Lösung. Der verbleibende Rückstand 26b (gelbes Kristallpulver, kein Schmp. bis 360°, Ausbeute etwa 200 mg = 9% d. Th.) war in allen organischen Solventien nahezu unlöslich und konnte nicht weiter gereinigt werden.

IR (KBr): OH 3350-3500; CO 1705-1720; 1610, 1150, 1100/cm.

C ₂₅ H ₂₀ O ₈ (448.4)	Ber. C 66.96 H 4.50
	Gef. C 68.11 H 4.05

Aus der heißen Dimethylformamid-Lösung schied sich 26c in Form von gelben Kristallen ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Dimethylformamid bei 310-313° schmolzen. Ausbeute etwa 140 mg (7%).

UV (Pyridin): λ max 370-360, ca. 310 nm; (ϵ = 27550, 18200)

IR (KBr): Lacton 1700-1730; 1595, 1480, 1450, 1275, 1110/cm.

NMR - Spektrum siehe Abb.15

Massenspektrum: m/e 404 (100%), 203 (6%), 202 (6%), 89 (5%), 73 (5%), 44 (10%)

C ₂₄ H ₂₀ O ₆ (404.4)	Ber. C 71.28 H 4.98
	Gef. C 70.14 H 5.15
	Mol. Gew. 404 (Massenspektrum)

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-äthan (AD)

100 mg 26c wurden unter schwachem Erwärmen in 200 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 75 mg Pd/C (10%) bei Raumtemperatur in einer Schüttelbirne hydriert. Nach 15 Min. wurde vom Katalysator abfiltriert und der nach Einengen i. Vak. verbleibende kristalline Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Farblose, filzige Nadeln vom Schmp. 233°. Ausbeute 60 mg (60%). AD zeigte mit 5b keine Schmelzpunktdepression,

die IR-, UV- und NMR - Spektren (spektroskopische Daten siehe 5b) waren identisch.

$C_{24}H_{22}O_6$ (404.4) Ber. C 70.93 H 5.46
Gef. C 70.54 H 5.34

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-methoxycarbonyl-äthen (26 d)

545 mg 16, 650 mg 23a, 10 ml absol. Pyridin und 10 Tropfen Piperidin wurden 16 Std. rückfließend erhitzt. Die kalte, rot-braune Lösung wurde mit 20 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und 26d aus Dimethylformamid umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 299-302°; Ausbeute 450mg (39%).

UV (Pyridin): breites Maximum zwischen 325 und 310 nm (ϵ = 21400)
IR (KBr): Lacton, Ester 1700-1740; 1600, 1250, 1110, 1060/cm.
NMR (CF_3COOH): CH 8.43 (1H,s); Phenyl 7.42 (1H,s), 7.05 (2H,s), 6.95 (1H,s); Lacton 6.51, 6.36 (je 1H,s); OCH_3 4.08 (6H,s), 3.96 (3H,s); CH_3 2.83, 2.10 (je 3H,s) ppm.

$C_{26}H_{22}O_8$ (462.5) Ber. C 67.53 H 4.80
Gef. C 67.20 H 5.07

1-[4-Methyl-7-methoxy-cumarinyl-(6)]-2-[3.5-dimethoxyphenyl]-2-cyan-äthen (29)

1.1 g 16, 900 mg 20c, 20 ml absol. Pyridin und 10 Tropfen Piperidin wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 20 Std. rückfließend erhitzt. Die rot-braune Lösung wurde mit 100 ml Wasser versetzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert, der gelbe Niederschlag abgesaugt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Aus Acetonitril/Wasser (9:1) erhielt man 600 mg (32%) 29 in Form von gelben Kristallen; Schmp. 240-241°.

UV (Dioxan): λ max ca. 360, 285, 210 nm (ϵ = 21900, 22400, 34700).
IR (KBr): CN 2210; Lacton 1735, 1620; Phenyl 1600, 1495/cm.
NMR - Spektrum siehe Abb.18

$C_{22}H_{19}NO_5$ (377.4) Ber. C 70.02 H 5.07 N 3.71
Gef. C 69.85 H 5.01 N 3.72

1-[2.4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyan-äthen (30a)

1.15 g 25, 830 mg 28a, 12.5 ml absol. Pyridin und 10 Tropfen Piperidin wurden 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die in der Kälte zu einem gelben Kristallbrei erstarrte Mischung wurde mit 200ml Wasser verrieben, abgesaugtes 30a mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und aus Dioxan umkristallisiert. Feine, gelbe Nadeln vom Schmp. 226-228°; Ausbeute 1.5 g (80%).

UV (Dioxan): λ max 355, 293, 246, 209 nm; (ϵ = 18600, 18600, 19100, 42700).

IR (KBr): CN 2205; Lacton 1715; 1600, 1580, 1270, 1100, 1020/cm.

NMR - Spektrum siehe Abb.18

$C_{22}H_{19}NO_5$ (377.4) Ber. C 70.02 H 5.07 N 3.71
Gef. C 70.15 H 5.37 N 3.91
Mol. Gew. 364, 357 ($CHCl_3$)

1-[2-Chlorphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyan-äthen (31)

aus 229 mg 25, 141 mg 28b, 3 ml Pyridin und 2 Tropfen Piperidin nach der für 30a angegebenen Vorschrift.

Aus Alkohol/Dimethylformamid erhielt man 320 mg (90%) 31, gelbe, filzige Kristalle vom Schmp. 247-248°.

UV (Dioxan): λ max 323, 283, 210 nm; (ϵ = 15850, 16200, 36300)

IR (KBr): CN 2220; 1735, 1610, 1120/cm.

NMR (CF_3COOH): CH 8.33 (1H,s); Phenyl 7.95-8.23 (1H,m), 7.2-7.6 (5H,m); Lacton 6.50 (1H,s); OCH_3 4.15 (3H,s); CH_3 2.83 (3H,s) ppm.

$C_{20}H_{14}ClNO_3$ (351.8) Ber. C 68.29 H 4.01 Cl 10.08 N 3.98
Gef. C 68.09 H 3.77 Cl 9.90 N 3.92
Mol. Gew. 338 (Chloroform)

1-[2.4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-cyan-äthan (32a)

950 ml 30a wurden unter Erwärmen in 200 ml zur Hydrierung gereinigtem Pyridin⁷⁵⁾ gelöst und nach Zugabe von 200 mg Pd/C (10%) unter kräftigem Schütteln bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Nach etwa 2 Std. wurde filtriert, die nur noch schwach gelb gefärbte Lösung i. Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand 32a aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 193°, Ausbeute 900 mg (94%)

UV (Dioxan): λ max 297, 209 nm; (ϵ = 16200, 55000).

IR (KBr): CN 2235; Lacton 1720; 1610, 1500, 1205, 1110/cm.

NMR - Spektrum siehe Abb.19

$C_{22}H_{21}NO_5$ (379.4)	Ber. C 69.65 H 5.58 N 3.69
	Gef. C 69.66 H 5.59 N 3.63
	Mol. Gew. 375, 371 (Chloroform)

1-[2.4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-carboxy-äthan (32b)

750 mg 32a wurden unter Erwärmen in 15 ml 40 proz. Kalilauge gelöst und nach Zusatz von 10 ml Wasser 8 Std. zum Sieden erhitzt. Die kalte, gelbe Lösung wurde mit 100 ml konz. Salzsäure angesäuert, nach einstdg. Stehen mit 50 ml Wasser versetzt und der Niederschlag 32b abgesaugt. Aus Eisessig erhielt man farblose Kristalle vom Schmp. 227-228°, Ausbeute 650 mg (83%).

UV (Eisessig): λ max 301 nm; (ϵ = 14800)

IR (KBr): OH 3350-3450; Carbonyl 1730, 1700/cm

NMR (CF_3COOH): Phenyl 6.55-7.2 (5H,m); Lacton 6.47 (1H,s); CH 4.34 (1H,t); CH_2 3.4 (2H,m); OCH_3 4.03, 3.99, 3.95 (je 3H,s); CH_3 2.82 (3H,s) ppm

Massenspektrum siehe Abb.19

$C_{22}H_{22}O_7$ (398.4)	Ber. C 66.32 H 5.57
	Gef. C 66.38 H 5.79

1-[2,4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-methoxycarbonyl-äthan (32 c)

150 mg 32b, 20 ml absol. Aceton, 2 g gepulvertes, wasserfreies Kaliumcarbonat und 0.2 ml Dimethylsulfat wurden 3 Std. rückfließend erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Kaliumcarbonat in wenig Wasser gelöst und 32c mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und zur Trockne eingengt. Aus Chloroform/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 162°; Ausbeute 110 mg (77%).

UV (Methanol): λ max 300, 205 nm; (ϵ = 15500, 61700).

IR (KBr): 1730, 1605, 1500, 1205/cm

NMR (CDCl₃): Phenyl 6.9 (2H,m), 6.65 (1H,d), 6.3 (2H,m); Lacton 6.05 (1H,d, J = 1 Hz); CH 4.0 (1H,m); CH₂ 3.15 (2H,t); OCH₃ 3.89, 3.83, 3.78, 3.65 (je 3H,s); CH₃ 2.55 (3H,d, J=1Hz)

C ₂₃ H ₂₄ O ₇ (412.4)	Ber. C 66.98	H 5.87
	Gef. C 66.83	H 6.04

1-[2,4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-2-carboxy-äthen (30 b)

und

1-[2,4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-äthen (30 c)

1.25 g 23b, 830 mg 28a, 10 ml absol. Pyridin und 3 Tropfen Piperidin wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 16 Std. zum Sieden erhitzt. Die dunkelgelbe Lösung wurde noch heiß mit wenig Wasser versetzt und erstarrte beim Kühlen zu einem gelben Kristallbrei. Der nach Zugabe von 200 ml Wasser abgesaugte Niederschlag wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, in Chloroform aufgenommen und mehrmals mit insgesamt 100 ml Natriumcarbonat-Lösung extrahiert.

Die vereinigten Natriumcarbonat-Extrakte wurden mit verdünnter Salzsäure angesäuert, der gelbe Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Eisessig erhielt man 650 mg (33%) 30c in Form von gelben Kristallen; Schmp. 243-246° (Zers.).

UV (Dioxan): λ max 335, 300-290 (Sch.), 242 nm; (ϵ = 22400, 19100, 17000)

IR (KBr): 2500-3100, 1720, 1670, 1600, 1265, 1210, 1110/cm.

$C_{22}H_{20}O_7$ (396.4) Ber. C 66.66 H 5.09
Gef. C 66.42 H 5.15

Die Chloroformphase wurde wie üblich mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der kristalline Rückstand ergab aus Acetonitril 680 mg (19%) 30c, feine, gelbe Nadeln vom Schmp. 200-201°.

UV (Dioxan): λ max 348 nm; (ϵ = 20900)

IR. (KBr): Lacton 1730; 1600, 1290, 1110, 1030, 820/cm

NMR - Spektrum siehe Abb.20

$C_{21}H_{20}O_5$ (352.4) Ber. C 71.58 H 5.72
Gef. C 71.46 H 5.53
Mol. Gew. 352 (Massenspektrum)

1-[2.4-Dimethoxyphenyl]-2-[4-methyl-5-methoxy-cumarinyl-(7)]-äthan
(32 d)

Eine Lösung von 350 mg 30c in 50 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 100 mg Pd/C (10%) bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Nach 20 Min. wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 149-150°; Ausbeute 240 mg (70%).

UV (Dioxan): λ max 300, 209 nm; (ϵ = 15850, 55000)

IR (KBr): Lacton 1710; 1600, 1510, 1210, 1105/cm.

NMR- und Massenspektrum siehe Abb.21

$C_{21}H_{22}O_5$ (354.4) Ber. C 71.17 H 6.26
Gef. C 71.26 H 6.22
Mol. Gew. 354 (Massenspektrum)

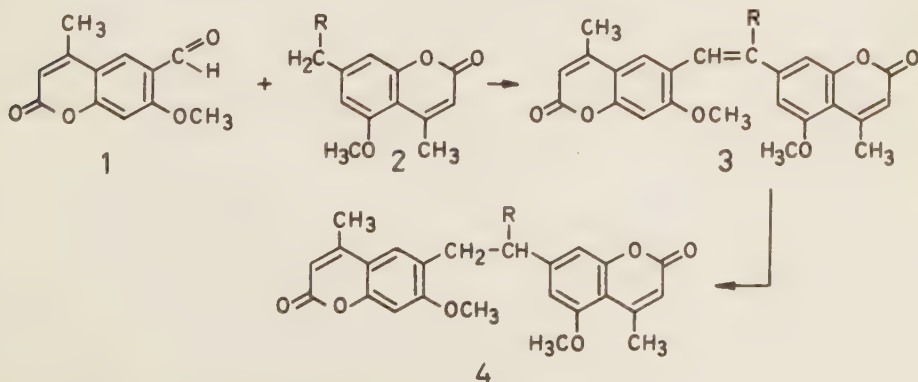
11. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden Darstellung und Eigenschaften von Cumarinyl- bzw. Bis-cumarinyl-äthen - Derivaten und der entsprechenden Äthan-Verbindungen beschrieben.

1. Als Ausgangsverbindung diente das aus einem pflanzlichen Trockenextrakt gewonnene 2.4.3'.5'-Tetrahydroxystilben. Die Umsetzung dieses Stilbens mit Acetessigester zu einem Bis-cumarinyl-äthen - Derivat (Typ 3, R=H) gelang nicht. Negativ verliefen auch die Versuche, das gewünschte Bis-cumarin über das entsprechend substituierte 1.2-Dibrom-diphenyl-äthan darzustellen.

2. Bei der Kondensation des entsprechenden Tetrahydroxy-diphenyl-äthans mit Acetessigester wurde dagegen ein Bis-cumarinyl-äthan (Typ 4, R=H) erhalten, für das sechs isomere Strukturen in Betracht gezogen werden müssen. Die aufgrund spektroskopischer Daten vorgeschlagene Formulierung wurde durch eine unabhängige Totalsynthese bewiesen, durch die dem dargestellten Bis-cumarinyl-äthan eine der sechs möglichen Isomerieformeln zugeordnet werden konnte.

3. Die für die Synthese benötigten Ausgangsverbindungen 4-Methyl-6-formyl-7-methoxy-cumarin (Typ 1) und 4-Methyl-5-methoxy-7-cyan-methyl-cumarin (Typ 2, R=CN) wurden erstmals dargestellt. Der Cumarinaldehyd entstand in einer sechsstufigen Reaktionsfolge, während das Cumarin-nitril über die Cumarinylessigsäure (Typ 2, R=COOH) in einer zwölfstufigen Synthese zugänglich war. Insgesamt wurden vom Typ 1 und 2 zwölf neue Cumarin-Derivate dargestellt.

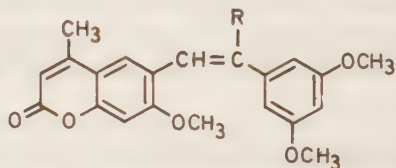
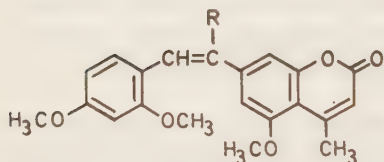


4. Die zunächst durchgeführten Syntheseveruche, das durch Kondensation des Cumarinaldehyds mit dem Cumarinyl-acetonitril (Typ 2, $R=CN$) darstellbare Bis-cumarinyl-cyan-äthen (Typ 3, $R=CN$) in das entsprechende unsubstituierte Äthen- bzw. Äthan-Derivat (Typ 3 und 4, $R=H$) umzuwandeln, blieben in der letzten Stufe erfolglos.

Das gewünschte Bis-cumarinyl-äthan (Typ 4, $R=H$) war schließlich durch Reaktion des Cumarin-aldehyds mit der Cumarinylessigsäure (Typ 2, $R=COOH$) und anschließende Hydrierung des so gewonnenen Bis-cumarinyl-äthens (Typ 3, $R=H$) zugänglich.

Von diesen zwei bisher unbekannten Substanzklassen wurden insgesamt zwölf Verbindungen dargestellt.

5. Auf ähnlichem Reaktionsweg gelang die Synthese von 9 Mono-cumarinyl-äthen- bzw. äthan-Verbindungen, die aufgrund ihres den Bis-cumarinyl-äthen- bzw. äthan-Derivaten entsprechenden Substitutionsmusters als spektroskopische Modellsubstanzen von Interesse waren.



LEBENS LAUF

Am 5. April 1938 wurde ich als Sohn des Geschäftsführers Wilhelm Meins und seiner Ehefrau Paula, geb. Will, in Hamburg geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit in Hamburg-Eppendorf besuchte ich vom April 1949 bis zur Reifeprüfung im Februar 1958 die Heinrich-Hertz-Schule.

Im Sommersemester 1958 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Chemie, das ich im Jahre 1960 wegen Krankheit für zwei Semester unterbrechen mußte. Im Juli 1962 bestand ich in Erlangen die Diplom-Chemiker-Vorprüfung. Anschließend setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort, das ich im Oktober 1966 mit der Diplomprüfung abschloß. Seit dieser Zeit arbeite ich auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden im Pharmazeutischen Institut an der vorliegenden Dissertation. Gleichzeitig wurde ich als Wissenschaftlicher Hilfsassistent bzw. Tutor an der Freien Universität Berlin angestellt. Seit dem 15.10.1968 bin ich als Wissenschaftlicher Assistent tätig.

